NOTICE SUR LES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

M. CH. ACHARD

Mai 1904



PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN (VIe)

1904

TITRES. FONCTIONS. ENSEIGNEMENT

Externe des hôpitaux (1879).
Interne des hôpitaux (1882).
Médecin du Bureau central des hôpitaux (1893).
Médecin de l'hôpital Tenon (1897).

Docteur en médecine (1887).
Agrégé de la Faculté (1895).
Chef de laboratoire à la Faculté depuis 1898.

Membre honoraire et ancien vice-président de la Société anatomique.
Membre de la Société médicale des hôpitaux de Paris.
Membre fondateur de la Société de neurologie de Paris.
Membre correspondant de la Société médicale des hôpitaux de Lyon.
Membre de la Société française d'histoire de la médecine.
Membre de la Société de biologie.

Secrétaire de la rédaction des *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique* depuis 1898.

Ancien directeur de la *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie* (1896-1902).

Membre du Comité scientifique de la *Tribune médicale* (1903).

Membre de la rédaction du *Zentralblatt für normale und pathologische Anatomie.*

Conférence de pathologie interne, 1896.
Conférence de pathologie interne, 1898.
Conférence de pathologie interne, 1901-1902.
Conférence de pathologie générale élémentaire, 1899-1900.
Suppléance du cours de pathologie générale, 1901.

Le programme de ce cours comportait : les nouvelles méthodes d'exploration. La plupart de ces leçons ont été publiées en un volume :

Nouveaux procédés d'exploration (1 vol. in-8 de 436 p. avec 91 fig., Paris, 1902, Masson et Cie ; — 2e édition, 1 vol. in-8 de 547 p. avec 104 fig., 1903).

On trouve réunis dans cet ouvrage une série de procédés dont l'étude était disséminée dans un grand nombre de mémoires spéciaux. Pour en faire l'exposé, nous avons utilisé non seulement l'ensemble des publications dont ils avaient déjà fait l'objet, mais aussi un nombre important de documents personnels.

Les procédés d'exploration qui s'y trouvent décrits intéressent à la fois le praticien et le savant ; aussi avons-nous toujours mis en relief, à côté de leurs applications au diagnostic, au pronostic et au traitement, celles qui peuvent servir à élucider certains problèmes pathogéniques.

Ainsi dans une première partie, consacrée à la *radiologie*, se trouvent des données ayant un caractère essentiellement pratique, telles que les applications de cette méthode au diagnostic et au traitement des fractures, luxations, corps étrangers, malformations, aux affections du cœur, des poumons et des plèvres, à l'obstétrique, à la médecine légale; mais nous n'avons point omis les indications d'ordre purement scientifique concernant l'anatomie descriptive, la physiologie du cœur et de l'estomac.

Une partie importante de l'ouvrage est consacrée à l'*hématologie clinique*, et notamment à la question si intéressante et si actuelle des globules blancs. De longs développements sont attribués aux caractères morphologiques, aux réactions histochimiques propres à mettre en évidence leurs diverses variétés, à l'équilibre leucocytaire, aux différentes *formules leucocytaires* dans les états pathologiques, au *cyto-diagnostic* des épanchements, et à toutes les indications pratiques que le clinicien peut tirer de l'examen des globules blancs pour éclairer le diagnostic et le pronostic. En même temps les propriétés vitales, l'évolution des globules blancs, la signification de leurs variations morbides, tous sujets d'un grand intérêt pour la pathologie générale, ne sont point négligés.

Certaines propriétés nouvellement connues de la partie liquide du sang sont ensuite étudiées : les *ferments*, dont nous avons tiré des indications sur le pronostic des maladies, le pouvoir agglutinant qui est la base du *séro-diagnostic*, les lysines et précipitines qui, outre leur haut intérêt théorique, ont aussi fait l'objet de quelques applications pratiques.

L'étude de la *cryoscopie médicale* a également donné naissance à la fois à

d'importantes déductions théoriques concernant le mécanisme de la sécrétion rénale, le rôle des phénomènes physiques dans les échanges organiques, la régulation de la composition du sang, et à des applications pratiques, relatives à l'examen des urines, principalement dans les affections des reins et du cœur.

Enfin l'ouvrage se termine par l'*exploration fonctionnelle du rein* au moyen de l'épreuve du hleu de méthylène, et par l'indication des résultats cliniques fournis par cette méthode.

La première édition de cet ouvrage ayant été épuisée en quelques mois, nous avons dû en publier une seconde qui, vu l'actualité des sujets traités, a nécessité de nombreuses additions à la plupart des chapitres. En outre, deux leçons nouvelles y ont été ajoutées : l'une sur la *ponction lombaire* et l'examen clinique du liquide céphalo-rachidien, l'autre sur quelques *réactions de l'urine* récemment trouvées ou perfectionnées (diazo-réaction, bile, albumoses).

Dans l'exposé que nous avons fait de ces divers procédés, nous avons dû entrer dans les détails de la technique parfois très délicate qu'il est indispensable de suivre pour en tirer parti. Mais toujours nous nous sommes attaché à montrer que ces procédés ne doivent pas être appliqués aveuglément, à la façon de recettes pour faire un diagnostic ou un pronostic. Quelque habile que se montre l'observateur à mettre en œuvre la technique appropriée, encore lui faut-il savoir en interpréter les résultats avec discernement. Aussi avons-nous eu soin de faire la critique de ces différents procédés d'exploration, en insistant à maintes reprises sur l'intervention nécessaire du raisonnement pour en tirer des conclusions valables. Ce n'est ni l'œil ni la main, avons-nous dit, qui fait le diagnostic. A toute œuvre il faut à la fois l'outil et l'ouvrier, et la science ne saurait se passer ni d'une bonne technique, ni d'un bon jugement.

PUBLICATIONS DIDACTIQUES

Direction, avec M. le professeur Debove, des ouvrages suivants :

Manuel de médecine, 9 vol. in-8° 1892-1897.
Manuel de diagnostic médical, 2 vol. in-8°, 1899-1900.
Manuel de thérapeutique médicale, 3 vol. in-8°, 1900-1902.

Collaboration au *Traité de thérapeutique appliquée*, publié sous la direction de M. A. Robin.

Articles : *Traitement du goitre exophtalmique* (avec M. Joffroy), *Notions de pathologie et indications thérapeutiques générales sur les maladies infectieuses*, *Traitement des dégénérescences hépatiques*, *de la tuberculose du foie*, *des cancers du foie*, *des kystes hydatiques du foie*, *Notions pathologiques et indications thérapeutiques générales sur les maladies du système nerveux* (avec M. Joffroy).

Collaboration au *Traité de médecine et de thérapeutique* publié sous la direction de MM. P. Brouardel et A. Gilbert.

Articles : *Apoplexie et Coma*, *Délire*, *Convulsions* (avec M. L. Lévi), *Contractures* (avec M. L. Lévi), *Tremblements*, *Vertiges*, *Céphalalgie*, *Troubles vaso-moteurs et sécrétoires* (avec M. L. Lévi), *Troubles trophiques* (avec M. L. Lévi).

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

PREMIÈRE PARTIE

PATHOLOGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

I. — EXPÉRIMENTATION CLINIQUE

Exploration des fonctions rénales. Épreuve de l'élimination provoquée.

Les progrès réalisés par la physiologie dans le cours du XIX[e] siècle ont suscité une série de procédés d'investigation médicale destinés à renseigner le clinicien non pas seulement sur les lésions des organes et sur leur état statique pour ainsi dire, mais aussi sur les troubles de leurs fonctions et sur leur état dynamique. A cet effet, le clinicien devient expérimentateur, il passe du rôle de la simple contemplation à celui de l'action : il intervient dans le jeu des organes, leur impose un travail déterminé et juge la façon dont ils s'en acquittent. Mais la matière expérimentale est ici particulièrement délicate, puisqu'elle n'est autre que l'homme, et, qui plus est, l'homme malade. L'expérience clinique doit donc réunir ces conditions impérieuses et difficilement conciliables, d'être inoffensive, d'offrir assez de simplicité pour s'adapter à la pratique usuelle, et néanmoins de fournir des résultats suffisamment précis et d'une interprétation aisée.

C'est en nous inspirant de ces principes que nous avons entrepris d'explorer les fonctions des reins par des procédés d'expérimentation clinique.

Épreuve du bleu de méthylène.

(N[os] 141, 142, 146, 153, 157, 165, 180, 193, 194, 202, 204, 207, 214, 269, 295, 296 et 316[1].)

On savait depuis longtemps que l'élimination de certaines substances par l'urine est plus ou moins entravée quand les reins sont malades. Un assez grand nombre de médicaments avaient été étudiés sous ce rapport. On avait constaté le rôle des

1. Les numéros correspondent à ceux de la Liste chronologique des publications.

altérations rénales dans l'intolérance pour certaines substances et la thérapeutique en avait fait son profit. Mais aucune application n'en avait été faite au diagnostic.

Avec M. Castaigne, nous avons songé à réaliser cette application et à la faire entrer dans la pratique. A cet effet nous avons institué pour l'exploration du rein l'*épreuve de l'élimination provoquée*[1].

Elle a pour principe d'introduire dans l'organisme, à dose déterminée, une substance étrangère à sa composition normale et d'observer comment elle passe dans l'urine. Nous avons fait choix du bleu de méthylène, qui présente plusieurs avantages. La teinte bleue et verte qu'il donne à l'urine ne peut être confondue avec aucune autre coloration accidentelle, comme en produisent les pigments pathologiques et les substances alimentaires ou médicamenteuses.

Le bleu est un corps à molécule complexe (chlorure de tétraméthylthionine), notablement moins diffusible que certains autres corps, les iodures par exemple, qui traversent plus facilement le rein et n'accusent pas aussi bien les différences de temps qui peuvent se manifester dans l'élimination. Enfin le bleu est une substance inoffensive à faible dose et qui a même été utilisée dans la thérapeutique de nombreux états morbides.

Le bleu de méthylène doit être employé à l'état de pureté. On le distingue facilement des autres bleus d'aniline en recherchant, comme nous avons conseillé de le faire, le spectre caractéristique de ses solutions à l'aide du simple spectroscope à main qui est en usage dans les services de clinique.

Le bleu de méthylène s'élimine en nature par deux sécrétions, la bile et l'urine, mais le bleu biliaire est résorbé dans l'intestin, de sorte que c'est le rein qui est la grande voie d'élimination de ce corps. Dans l'organisme le bleu subit une réduction qui le transforme en un dérivé incolore, découvert par MM. J. Voisin et Hauser, et que nous avons appelé *chromogène* parce qu'il reforme facilement une couleur bleue par oxydation, et notamment par l'ébullition avec l'acide acétique. Ce chromogène traverse aussi le rein, de sorte que le bleu de méthylène doit être cherché dans l'urine sous deux états : en nature et sous forme de chromogène.

Technique. — L'*épreuve du bleu de méthylène* se pratique de la façon suivante. On injecte profondément dans la fesse 5 centigrammes de bleu dissous dans l'eau stérilisée. On recueille l'urine par portions fractionnées et dans chaque portion le bleu et son chromogène sont recherchés. On détermine ainsi le début et la fin de

1. Les faits que nous avons étudiés ont servi de base aux thèses de P. Dériaud, « Contribution à l'étude du diagnostic de la perméabilité rénale par le procédé du bleu de méthylène dans les différentes formes cliniques de l'albuminurie », Paris, 21 juillet 1897, n° 559; — L. Prud'hommeaux, « De l'élimination prolongée du bleu de méthylène dans l'imperméabilité rénale », Paris, 11 mars 1899, n° 247; — J. Castaigne, « Epreuve du bleu de méthylène et perméabilité rénale », Paris, 19 juillet 1900, n° 627; — G. Jullien, « La dégénérescence rénale amyloïde et la perméabilité au bleu de méthylène », Paris, 28 novembre 1901, n° 78.

l'élimination. De plus, en rassemblant toutes les urines contenant la matière colorante on peut faire des dosages.

Le passage du bleu dans l'urine fournit plusieurs éléments d'appréciation : 1° le temps de l'élimination; 2° son taux; 3° son rythme.

1° Temps de l'élimination. — Le *début* de l'élimination est peu influencé par l'état de l'absorption lorsque la substance est injectée sous la peau. Il n'en serait pas de même si elle était ingérée par la bouche alors que l'estomac est rempli de liquide susceptible de la diluer.

A l'état normal, le bleu passe dans l'urine au cours de la première demi-heure qui suit l'injection. A l'état pathologique, et notamment dans certaines scléroses rénales, le début de l'élimination peut être retardé d'une ou de plusieurs heures.

La *durée* de l'élimination varie. De trente-cinq à soixante heures à l'état normal, elle peut, à l'état morbide, être abrégée ou prolongée.

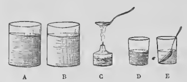


Fig. 1. — Dosage simplifié du bleu de méthylène.

A, vase contenant l'urine émise en vingt-quatre heures, à partir de l'injection du bleu.
B, vase contenant l'urine émise en vingt-quatre heures avant l'épreuve, et dans laquelle on a versé la moitié de la dose de bleu injectée.
Dans les deux vases, l'urine a été ramenée au même volume par addition d'eau, et tous deux contiennent deux cuillerées de vinaigre.
C, chauffage à l'ébullition d'une cuillerée de chaque urine.
D, verre dans lequel on versera une cuillerée de l'urine du vase A après chauffage.
E, verre dans lequel on a versé une cuillerée de l'urine du vase B après chauffage.
Les deux verres contiennent la même quantité d'eau.

Abrégée, elle peut coïncider avec une élimination abondante : c'est l'état que M. Bard a attribué à un excès de perméabilité et qui s'observe dans certains cas de néphrite épithéliale. Ou bien elle coïncide avec un taux très faible et dénote alors une élimination très défectueuse.

Prolongée, la durée de l'élimination est souvent en rapport avec un fonctionnement défectueux des reins. Toutefois, si l'élimination est normale comme taux dans les délais réguliers et si la prolongation n'a lieu que sous forme de traces, l'élimination dans son ensemble ne s'écarte guère de l'état physiologique. Au contraire, si la prolongation coïncide avec une diminution notable de la quantité éliminée, la fonction est beaucoup plus troublée : c'est ce qui s'observe principalement dans la néphrite interstitielle.

2° Taux de l'élimination. — Cet élément très important de l'épreuve s'apprécie par le dosage. Nous avons indiqué avec M. Clerc un procédé colorimétrique assez simple. On peut même simplifier encore et faire un dosage approximatif,

comme nous l'avons montré avec M. Laubry, sans aucun instrument de laboratoire (fig. 1).

A l'état normal le taux d'élimination est, en vingt-quatre heures, d'environ la moitié de la dose injectée.

Les résultats du dosage combinés à ceux fournis par le temps de l'élimination permettent de tracer des courbes d'élimination qui parlent aux yeux (fig. 2).

3° Rythme de l'élimination. — M. Chauffard a montré que dans les affec-

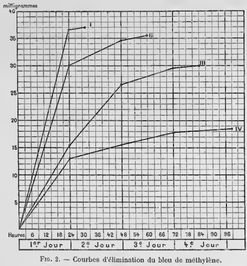


Fig. 2. — Courbes d'élimination du bleu de méthylène.

I, Fièvre typhoïde avec albuminurie passagère. — II, sujet sain. — III, néphrite saturnine. — IV, néphrite interstitielle.

tions du foie, l'élimination du bleu se fait souvent, non suivant un type continu et cyclique, mais avec des intermittences ou des alternatives de renforcement et de diminution. Certains troubles nerveux paraissent agir de même.

Résultats généraux. — De l'ensemble des nombreuses recherches qui ont été faites au moyen de l'épreuve du bleu, soit par nous, soit par d'autres auteurs, tant en France qu'à l'étranger, se dégage un ensemble de données cliniques.

Dans la néphrite interstitielle, il est de règle de constater que le taux d'élimination est diminué ; souvent cette élimination est prolongée ; parfois son début est retardé. Toutefois, il est, dans la longue évolution de cette maladie, des phases où l'élimination est assez bonne et d'autres où elle est très défectueuse. En

l'absence d'albuminurie, l'épreuve du bleu peut donner une indication très précieuse pour le diagnostic de la sclérose rénale.

Dans les néphrites aiguës ou subaiguës, on constate parfois une élimination normale et même exagérée; mais ce n'est pas une règle absolue, permettant, comme on l'a tenté, de faire une classification dichotomique des néphrites suivant l'état de la perméabilité rénale, car dans les néphrites épithéliales l'élimination du bleu peut être insuffisante.

Dans la dégénérescence amyloïde du rein, l'élimination du bleu est souvent normale, malgré une forte albuminurie.

Chez les cardiaques, dans les crises d'asystolie, le taux de l'élimination peut être insuffisant, par suite de l'irrigation défectueuse du rein, mais, relativement au faible volume de l'urine, la proportion de bleu qui s'y trouve est élevée.

En chirurgie urinaire, l'épreuve du bleu peut fournir des indications pour le diagnostic et pour le traitement opératoire. Associée au cathétérisme de l'uretère comme elle l'a été pour la première fois, à notre demande, par M. Imbert, ou à la séparation intra-vésicale des urines par les procédés nouveaux, elle fournit des données encore plus précises sur l'état de chacun des reins.

Dans l'éclampsie puerpérale, l'élimination du bleu peut être normale, et inversement elle peut être imparfaite chez des brightiques enceintes et qui échappent à l'éclampsie. C'est un argument en faveur de l'opinion qui refuse d'attribuer exclusivement à des troubles rénaux l'origine de l'éclampsie.

Valeur de l'épreuve. Comparaison avec d'autres substances. — On a fait à l'épreuve du bleu de méthylène quelques objections.

La présence du chromogène serait de nature à gêner l'interprétation des résultats : or, il n'en est rien si l'on a soin de rechercher toujours le chromogène à l'aide de la réaction très simple qui consiste à faire bouillir les échantillons d'urine avec de l'acide acétique ou simplement avec du vinaigre, et si l'on considère en bloc l'élimination de la matière colorante, tant en nature qu'à l'état de chromogène.

On s'est demandé si, lorsque l'élimination de la matière colorante est faible, cet abaissement ne tient pas à une destruction exagérée du bleu dans l'organisme, plutôt qu'à un trouble d'élimination. Mais si, dans ces cas, les tissus possédaient à un haut degré le pouvoir de détruire le bleu, on n'observerait pas un fait qui, au contraire, est fréquemment constaté : la persistance prolongée de traces de bleu dans l'urine à la fin de l'élimination. De plus, lorsqu'on donne la matière colorante d'une façon répétée, chaque jour à la même dose, comme nous l'avons fait avec M. Clerc, de manière à produire son accumulation dans l'organisme, cette accumulation est plus forte chez les malades que chez les sujets sains : or il est évident que si le bleu était plus facilement détruit, il ne pourrait s'accumuler davantage.

La seule objection vraiment importante qui ait été faite à l'épreuve du bleu consiste en ce que le rein n'élimine pas d'une manière identique les diverses subs-

tances. On peut donc concevoir que l'épreuve faite avec une substance déterminée n'indique nullement comment s'éliminent les autres. Aussi avons-nous comparé sous ce rapport quelques autres corps.

La fuchsine acide, employée par M. Lépine, ne nous a pas donné de différences bien notables avec le bleu, lorsque nous faisions la comparaison chez les mêmes sujets à de courts intervalles.

L'iodure de potassium donnerait, d'après MM. Bard et Bonnet, des résultats différents du bleu dans les néphrites épithéliales, de sorte que la combinaison des deux épreuves permettrait de préciser le diagnostic anatomique des néphrites. Mais en ayant soin de pratiquer simultanément la double épreuve chez les mêmes sujets et d'apprécier à la fois pour chaque substance le temps et le taux de l'élimination, nous avons reconnu, avec MM. H. Grenet et L. Thomas, que dans la majorité des cas l'élimination du bleu et celle de l'iodure ne sont pas très différentes, et que les dissemblances, quand il y en a, ne répondent pas, d'ailleurs, à des formes anatomiques spéciales de néphrites.

On a dit parfois qu'il est beaucoup plus important de connaître la perméabilité du rein aux substances normales comme l'urée et les chlorures, qu'à une substance étrangère comme le bleu de méthylène. Mais, comme nous l'avons fait remarquer avec M. A. Clerc, il est très difficile d'apprécier la valeur de la fonction rénale d'après le dosage de ces principes normaux dans l'urine. Alors même que l'on connaîtrait avec précision la quantité que les aliments ingérés renferment de ces substances ou de leurs éléments constitutifs, on ne serait pas autorisé à décider, d'après leur taux d'excrétion, si la perméabilité du rein est bonne ou défectueuse.

En effet, les substances habituelles de l'urine, lorsqu'elles sont insuffisamment éliminées, s'accumulent dans le sang et les tissus. Par suite de la teneur plus forte du sang et des humeurs en ces substances, il peut arriver que le rein, en recevant davantage, en élimine aussi davantage, et que cette élimination atteigne finalement ou même excède dans certains cas le taux physiologique.

C'est un fait dont il est facile de se rendre compte, si, comme nous l'avons fait avec M. Clerc, on donne à un brightique chaque jour à la même dose le bleu de méthylène, de manière à en faire une substance habituelle de son urine. Les premiers jours, le malade élimine moins de bleu qu'un sujet sain et par suite en retient davantage ; chaque jour, par conséquent, la quantité de bleu contenue dans son organisme se compose de la nouvelle dose introduite, augmentée du reliquat des jours précédents. C'est comme si l'on en donnait une dose plus forte : aussi le rein en excréte-t-il davantage, sans améliorer pour cela sa perméabilité, de même qu'un filtre, sans changer d'état, laisse passer en quantité plus grande une substance dissoute si la solution devient plus concentrée. Enfin, l'équilibre se produit quand la quantité excrétée devient suffisante pour qu'il n'y ait plus d'accumulation. A ce moment, on pourrait donc croire que le rein fonctionne d'une façon normale. Mais l'état pathologique se révèle de nouveau quand on supprime

l'ingestion de la matière colorante : on voit alors que le rein débarrasse l'organisme du bleu avec plus de lenteur que chez un sujet sain, et, si l'on fait le compte de tout le bleu qui s'élimine à partir de la dernière ingestion, l'on constate que sa quantité est plus forte que chez le sujet sain et parfois même qu'elle dépasse la dose quotidiennement absorbée, ce qui prouve clairement la réalité de l'accumulation.

Ainsi, l'accumulation peut masquer les effets de l'imperméabilité. On ne peut donc conclure que, chez un brightique, la perméabilité du rein soit normale pour l'urée, parce qu'il en existe dans l'urine une quantité égale à celle d'un sujet sain,

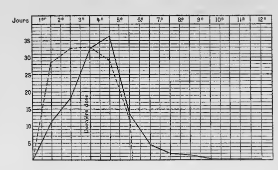


Fig. 3. — Elimination du bleu de méthylène donné à doses répétées.

— — — Sujet sain.
——— Malade atteint de néphrite interstitielle.

Tous deux ont pris par ingestion quatre jours de suite 5 centigrammes de bleu. Les courbes représentent la totalité de la matière colorante éliminée par chaque vingt-quatre heures.

Chez le malade atteint d'imperméabilité rénale, le taux journalier d'élimination est plus lent à s'élever, mais, par suite de l'accumulation plus forte, dépasse celui du sujet sain. En outre, l'élimination dure plus longtemps que chez ce dernier.

et équivalente à celle que doivent produire les aliments. Ce qu'il faut, pour apprécier la perméabilité à l'urée, c'est faire une épreuve spéciale, c'est-à-dire faire absorber à un sujet soumis à un régime fixe une dose déterminée d'urée et étudier son mode d'élimination; autrement dit, il faut faire avec l'urée l'épreuve de l'élimination provoquée. Dans ces conditions on constate, comme nous l'avons fait avec M. Paisseau, que l'élimination de l'urée est parallèle à celle du bleu (fig. 4).

Quant aux chlorures, ils ne peuvent évidemment convenir pour apprécier la perméabilité rénale. Ils s'éliminent, en effet, par l'urine suivant un mode tout spécial. C'est la seule substance qui accomplisse dans le rein un double trajet de sortie et de rentrée partielle, suivant la théorie généralement adoptée. En raison

de ce fait, l'épreuve de la chlorurie alimentaire ne peut même pas renseigner sur la perméabilité des membranes du rein aux chlorures, puisqu'une élimination insuffisante pourrait être l'effet soit d'une perméabilité imparfaite des glomérules, soit d'une perméabilité excessive des tubes. D'autre part, le chlorure de sodium, plus que toute autre substance, subit dans les tissus ou les séreuses une rétention générale ou partielle, qui est susceptible de diminuer son élimination par l'urine, en dehors même de toute influence rénale.

Du reste, quand bien même certaines substances se distingueraient du bleu

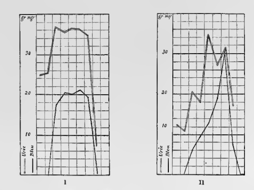


Fig. 4. — Elimination comparée du bleu de méthylène et de l'urée.

I, sujet sain. — II, néphrite interstitielle. — Les deux sujets, soumis à un régime fixe ont absorbé quotidiennement pendant 5 jours 5 centigrammes de bleu de méthylène et 20 grammes d'urée

par un mode d'élimination spécial, ces différences ne porteraient évidemment pas atteinte au principe de la méthode que nous avons instituée : les différences montreraient bien plutôt que cette méthode se prête à des investigations variées, suivant les réactifs mis en usage. Ce qui est surtout important, c'est de choisir un réactif indicateur dont l'emploi présente assez de simplicité pratique, et de préciser par l'observation clinique la signification des résultats qu'il fournit. Or, on peut dire que le bleu de méthylène a fait sous ce rapport ses preuves.

Signification physiologique. — Il est très important, lorsqu'on apprécie les résultats de l'épreuve du bleu, de ne pas perdre de vue que c'est là un procédé physiologique, donnant des renseignements sur les fonctions du rein et non sur ses lésions anatomiques. Avec la cryoscopie et l'épreuve de la phloridzine, l'épreuve du bleu fait partie de ce que les auteurs allemands désignent sous le nom de *diagnostic fonctionnel* de l'état du rein (functionell Nierendiagnostik).

C'est pourquoi ses résultats diffèrent souvent de ceux que fournissent la recherche des cylindres et celle de l'albumine dans l'urine. Les cylindres sont le produit d'une lésion cellulaire. L'albuminurie exige pour se produire une modification matérielle, transitoire ou durable, des parois au niveau desquelles se fait la sécrétion de l'urine : en vertu de cette modification physique, ces parois deviennent en certains points perméables aux colloïdes. Or on peut aisément concevoir qu'il y ait en quelques points de ces parois une perméabilité excessive aux colloïdes, et dans l'ensemble des autres parties une perméabilité diminuée aux cristalloïdes. L'expérimentation nous a permis, du reste, de le démontrer, avec M. L. Gaillard : en produisant par cautérisation une sclérose unilatérale d'un rein chez un chien, et en lui injectant en même temps du bleu et de la caséine, nous avons vu que le rein scléreux et albuminurique laissait passer plus de caséine et moins de bleu que le rein sain.

L'exploration physiologique du rein par l'élimination provoquée ne donne pas non plus tout le pronostic. C'est qu'en effet, l'insuffisance éliminatoire du rein, si elle s'établit lentement, permet le développement d'une compensation qui en atténue les dangers. De plus, l'insuffisance d'autres organes intervient pour une part souvent assez large dans le pronostic. Enfin le rein est non seulement un filtre, mais aussi une glande, transformant certaines substances, et les troubles d'élaboration peuvent vraisemblablement aggraver aussi l'état des malades.

Épreuve de la glycosurie phloridzique.
(N°s 177, 179 et 180.)

Le rein n'est pas seulement un filtre, mais une glande. Les échanges qui s'y accomplissent ne sont pas seulement des manifestations d'énergie physique, mais encore d'énergie chimique. Il nous a paru qu'il serait intéressant de pouvoir apprécier ce travail glandulaire.

Nous avons cherché, avec M. Chapelle, si la synthèse de l'acide hippurique, aux dépens de l'acide benzoïque et du glycocolle, qui est, d'après Bunge et Schmiedeberg, un phénomène rénal, était entravée chez les malades atteints de lésions des reins. Pour cela nous injections sous la peau 1 gramme de benzoate de soude et nous recherchions l'acide hippurique dans l'urine : or nous avons constaté que ce dernier corps passait en moindre quantité dans la néphrite interstitielle qu'à l'état normal. Mais cette recherche chimique est trop complexe pour pouvoir être appliquée à la clinique.

Il n'en est pas de même d'un autre phénomène biologique dans lequel intervient également l'activité propre du parenchyme rénal : c'est la glycosurie phloridzique.

On savait, notamment par l'expérience de Zuntz, que la glycosurie provoquée par la phloridzine est un acte rénal. Klemperer avait cherché si ce diabète phlo-

ridzique, comme on l'appelait en Allemagne, faisait défaut dans les affections rénales : mais Magnus Lévy avait conclu que les lésions du rein ne mettent pas obstacle à sa production. Aucun de ces auteurs n'avait d'ailleurs cherché à tirer de cette glycosurie provoquée une application au diagnostic et ils n'avaient eu en vue que de vérifier chez l'homme la théorie du diabète rénal. En outre, la technique mise en œuvre ne leur permettait pas d'apprécier les différences légères que l'état du rein pouvait imprimer à la glycosurie phloridzique, car le premier de ces auteurs avait administré la phloridzine par la bouche, procédé infidèle, et le second en avait injecté de fortes doses, produisant trop facilement la glycosurie.

Pour appliquer la glycosurie phloridzique au diagnostic de l'état fonctionnel du rein, la première condition était donc d'injecter la phloridzine sous la peau et à une dose très faible. C'est ce que nous avons réalisé avec M. V. Delamare, en injectant seulement la dose minime de 0 gr. 005 et en recherchant ensuite, à intervalles fractionnés, le début, la durée et le taux de la glycosurie[1].

A l'aide de cette *épreuve de la glycosurie phloridzique*, nous avons reconnu que chez les sujets normaux le sucre apparaît au bout d'une demi-heure ou d'une heure, et disparaît au bout de deux à quatre heures, atteignant un taux de 0 gr. 50 à 2 gr. 50.

Dans certains cas pathologiques, la glycosurie présente une exagération portant sur sa durée ou seulement sur sa quantité. Mais c'est principalement l'insuffisance de la glycosurie et même son absence qui s'observent dans les affections rénales. On peut voir l'hypoglycosurie ou l'anaglycosurie complète chez les malades atteints de néphrite interstitielle, et cela même dans les périodes où l'albuminurie fait défaut. Assez fréquemment, ces anomalies constituent un phénomène transitoire, par exemple au cours de l'albuminurie passagère des affections aiguës. L'épreuve de la phloridzine paraît donc capable d'accuser des modifications purement fonctionnelles des reins.

On peut très facilement associer l'exploration par le bleu de méthylène à celle par la phloridzine et comparer les résultats simultanés de cette double épreuve. Le plus souvent, la diminution de la perméabilité au bleu coïncide avec l'absence ou la diminution de la glycosurie phloridzique. Il est pourtant des cas où les résultats sont discordants : ainsi dans les néphrites aiguës ou subaiguës, dans lesquelles la perméabilité au bleu est parfois conservée, la glycosurie phloridzique peut manquer absolument.

En faut-il conclure que l'une des deux épreuves est en défaut et que l'une est meilleure que l'autre? Evidemment non. L'élimination du bleu de méthylène par

1. Le détail de nos recherches se trouve dans la thèse de V. Delamare, « La glycosurie phloridzique, son application à l'exploration clinique des fonctions rénales », Paris, 1er juin 1899, n° 385.

le rein est un phénomène beaucoup plus simple que la glycosurie phloridzique : dans le premier cas, le rein reçoit du bleu et en élimine ; dans le second, il reçoit de la phloridzine, mais il élimine une substance différente, le glycose. Il n'y a donc nullement lieu d'être surpris que deux phénomènes dont le mécanisme physiologique est différent soient différemment influencés par l'état pathologique.

L'épreuve de la glycosurie phloridzique, pratiquée suivant notre technique, est très en faveur en Allemagne. Combinée avec le cathétérisme urétéral ou avec la séparation intra-vésicale des urines, elle a été beaucoup utilisée en chirurgie urinaire.

Exploration des fonctions hépatiques. Épreuve de la glycosurie alimentaire.

(Nos 150, 156 et 162.)

L'épreuve classique de la glycosurie alimentaire, appliquée à la clinique, donne souvent des résultats qui paraissent en désaccord avec la signification que la physiologie lui assigne. Nous avons cherché, avec M. Castaigne, à mettre en relief les causes d'erreur qui engendrent ce désaccord. Elles tiennent à ce que la base physiologique de cette épreuve, c'est-à-dire la capacité du foie à retenir le sucre, repose sur la comparaison du sucre qui pénètre dans cet organe avec celui qui en sort, tandis que la clinique compare le sucre ingéré avec le sucre éliminé : or tout le sucre ingéré ne pénètre pas toujours dans le foie, car il peut être partiellement détruit dans le tube digestif quand il n'est pas absorbé rapidement, et tout le sucre qui sort du foie ne passe pas non plus dans l'urine, car il peut être fixé et utilisé par les tissus en proportions variables et il peut aussi rencontrer des obstacles à son élimination par les reins.

Nous avons montré que l'état défectueux de l'*absorption gastro-intestinale* et la diminution de la *perméabilité rénale* sont capables d'entraver la production de la glycosurie alimentaire. On peut mettre en évidence ces deux ordres de troubles chez les malades au moyen du bleu de méthylène introduit par ingestion ou par injection sous-cutanée.

De plus, nous avons appelé l'attention sur les variations possibles du *pouvoir de fixation et d'utilisation du sucre* par les tissus chez les divers malades. Plus tard, nous avons établi, par une épreuve spéciale, l'importance de ce facteur et le moyen de l'apprécier (voir ci-dessous l'épreuve de la glycosurie par injection sous-cutanée).

En outre, la technique de l'épreuve peut avoir une influence sur les résultats. On utilise généralement en France, non le glycose, mais le saccharose. Or, avec le saccharose, on observe souvent, avec ou sans glycosurie coexistante, une *saccharosurie*, sur la signification de laquelle on a beaucoup discuté. Nous avons montré avec M. E. Weil, par des expériences cliniques, que la saccharosurie alimentaire est subordonnée à des influences digestives : elle se produit d'autant mieux que

l'absorption est plus rapide dans l'estomac et que l'interversion du sucre se fait moins abondamment dans l'intestin. Elle n'a donc point de rapport avec l'état du foie. Par le fait de cette saccharosurie, une partie du saccharose ingéré échappe à l'interversion et ne peut intervenir dans le phénomène de la glycosurie alimentaire.

Recherche de l'insuffisance glycolytique. Diabète fruste.

(Nos 160, 161, 164, 172, 173, 197 et 213.)

A l'état normal, les tissus possèdent une aptitude remarquable à retenir et utiliser le glycose : nous avons pu, avec M. Clerc, en injecter sous la peau d'un sujet 40 grammes sans voir apparaître de glycosurie, et Fr. Voit n'a trouvé que des traces de sucre dans l'urine après l'injection sous-cutanée d'une dose de 60 grammes.

Mais dans certains états morbides, dont la fréquence nous paraît être très grande, cette aptitude diminue : il y a, suivant le terme que nous avons proposé avec M. Emile Weil, une *insuffisance glycolytique* des tissus.

Pour mettre en évidence ce trouble de la nutrition générale, nous avons imaginé l'*épreuve de la glycosurie par injection sous-cutanée* : elle consiste à introduire sous la peau, en solution aqueuse, une dose déterminée de glycose pur (10 grammes au maximum), puis à rechercher si ce sucre passe dans l'urine et en quelle quantité.

Ce procédé est d'une application plus facile à la clinique que la méthode ingénieuse de M. Hanriot, qui consiste à rechercher dans l'air expiré les produits de la combustion du glycose après ingestion de féculents. Il est plus exact que l'épreuve de la glycosurie alimentaire, car il évite au sucre la traversée du foie et par suite écarte l'influence que les troubles hépatiques peuvent exercer sur la glycosurie provoquée ; en même temps il évite au sucre la traversée des voies digestives et met ainsi hors de cause les troubles de l'absorption gastro-intestinale et la destruction possible d'une partie du sucre par la fermentation au cours d'un séjour prolongé dans le tube digestif. Enfin il est plus instructif que l'évaluation du pouvoir glycolytique du sang, dont les beaux travaux du professeur Lépine ont montré l'intérêt, mais qui, outre ses difficultés techniques, renseigne seulement sur un phénomène cadavérique, observé *in vitro* dans le sang mort et exclusivement dans le sang, au lieu que l'épreuve de la glycosurie par injection sous-cutanée donne des indications sur un phénomène accompli *in vivo*, et dans tout l'ensemble de l'organisme.

En possession de ce moyen de recherche, nous l'avons appliqué à la clinique et nous avons étudié, avec M. Emile Weil, l'insuffisance glycolytique dans les divers états morbides.

L'insuffisance glycolytique est surtout prononcée dans le diabète sucré. Dans cette affection, l'injection sous-cutanée de glycose, même en très faible quantité,

produit un surcroît de glycosurie qui dépasse de beaucoup la dose introduite : il semble que sous cette influence, les tissus perdent le peu qui leur restait d'aptitude glycolytique. Lorsque, par l'effet du régime ou spontanément, la glycosurie a disparu chez le diabétique, l'injection de glycose la fait momentanément reparaître : elle permet de reconnaître que la guérison n'est qu'apparente.

Ainsi, chez un géant acromégalique, observé avec M. Lœper, et atteint d'un diabète qui présentait des éclipses de plus ou moins longue durée, nous avons pu, dans les périodes d'anaglycosurie, constater au moyen de notre épreuve que le trouble fondamental de l'assimilation du glycose n'était pas aboli.

En dehors du diabète avéré, l'insuffisance glycolytique se rencontre chez des sujets d'apparence florissante, gros mangeurs, alcooliques; souvent chez eux l'injection d'une petite quantité de glycose provoque une forte glycosurie; ils se comportent donc passagèrement comme de vrais diabétiques. C'est ce que nous avons appelé le *diabète fruste*. Il est possible que cet état représente parfois le stade préglycosurique du diabète sucré, et que la maladie se complète plus tard par l'établissement d'une glycosurie permanente. Mais il est certain, d'autre part, que ce diabète fruste peut être consécutif au vrai diabète, c'est-à-dire que le diabète devient fruste par l'effacement du symptôme glycosurie[1].

Outre ces cas, dans lesquels l'insuffisance glycolytique apparaît comme un trouble de nutrition inhérent à la constitution même du sujet, il en est d'autres, fort nombreux, dans lesquels elle ne se montre que d'une façon passagère, à titre de simple épisode, au cours de maladies bien déterminées. C'est ainsi qu'avec M. Émile Weil, nous l'avons souvent rencontrée dans les cachexies tuberculeuse et cancéreuse ; avec M. Lœper, nous avons aussi constaté sa fréquence au cours des maladies aiguës, notamment la pneumonie, le rhumatisme, l'ictère infectieux.

En somme, nos recherches ont fait voir que l'insuffisance glycolytique est un trouble général de la nutrition, qui se rencontre avec une grande fréquence. Porté à son maximum dans le diabète, il existe à un moindre degré chez nombre de malades atteints d'affections aiguës ou chroniques. Ainsi, l'un des troubles fondamentaux du diabète se relie étroitement, par toute une chaîne de faits intermédiaires, aux désordres nutritifs observés communément dans les maladies les plus diverses.

Enfin, nous avons fait remarquer que l'incapacité des tissus de fixer et d'utiliser le glycose concerne exclusivement ce sucre et non les autres. En effet, chez les diabétiques, l'injection de lévulose et de galactose, sucres directement assimilables, ne dénote point d'insuffisance lévulolytique ni galactolytique, et *in vitro* le sang des diabétiques ne se comporte pas non plus autrement que celui des autres sujets à l'égard de ces sucres. Quant aux sucres non directement assimilables,

1. Ces recherches ont inspiré la thèse de R. Morisseau, « De l'insuffisance glycolytique », Paris, 8 juin 1899, n° 399.

comme le saccharose et le lactose, lorsqu'ils sont injectés sous la peau, ils s'éliminent tels quels par l'urine, aussi bien chez les diabétiques que chez les sujets normaux.

Épreuve de la chlorurie provoquée.

(Nos 221, 231, 264, 267 et 299.)

Plusieurs observateurs, pour étudier la rétention des chlorures dans les maladies aiguës, notamment la pneumonie, avaient fait ingérer aux malades une dose déterminée de chlorure de sodium et recherché l'élimination urinaire des chlorures. Nous avons utilisé à notre tour, avec M. Lœper (mars 1901), cette *épreuve de la chlorurie provoquée*, pour démontrer la rétention des chlorures non seulement dans les maladies aiguës, mais encore dans l'asystolie et l'urémie. Peu après, Marischler, Steyrer l'ont employée aussi dans les néphrites. MM. Claude et Mauté (1902) ont proposé de la combiner avec la cryoscopie des urines pour en tirer des indications pronostiques. Puis elle a servi à MM. Widal, Lemierre et Javal et à nous-même (1903) pour mettre en évidence l'action hydropigène de la chloruration et les effets thérapeutiques de la déchloruration.

Cette épreuve peut se faire également en introduisant le chlorure de sodium en injection hypodermique, ainsi que nous l'avons fait avec M. Laubry.

Épreuves diverses d'élimination provoquée.

(Nos 266, 268, 305 et 316.)

Nous avons encore pratiqué diverses épreuves analogues, en introduisant sous la peau des phosphates et des sulfates pour apprécier la rétention de ces corps dans l'organisme à l'état morbide. Nous avons fait de même pour l'urée en faisant ingérer une dose de 20 grammes de cette substance à des sujets mis préalablement en équilibre azoté au moyen du régime fixe (*épreuve d'azoturie provoquée*).

Élimination de l'éther par les poumons.

(No 265.)

Nous avons institué, avec M. L. Lévi, une série d'expériences cliniques pour étudier l'élimination de l'éther par les poumons. L'éther était injecté sous la peau des malades; l'air expiré était recueilli dans des sacs de caoutchouc, et provenait soit d'expirations forcées, soit de la respiration naturelle sous un masque communiquant avec un appareil à double soupape. Pour doser l'éther dans l'air expiré, nous faisions barboter cet air dans des éprouvettes renfermant un mélange d'acide sulfurique et de bichromate de potasse, qui constitue un réactif très sensible.

Un fait qui se dégage très manifestement de nos recherches, c'est que l'élimination par les voies aériennes dépend bien moins de l'état anatomique du poumon que de l'ensemble des actes physiologiques concourant à la respiration : des poumons très lésés peuvent permettre une élimination suffisante, car ce n'est pas seulement la perméabilité du parenchyme pulmonaire qui régit l'élimination, c'est encore la partie motrice de l'appareil respiratoire et la circulation.

Il est à remarquer que l'examen clinique de l'appareil respiratoire se fait à peu près exclusivement par les méthodes très simples du palper, de la percussion et de l'auscultation, qui donnent surtout des renseignements d'ordre anatomique sur l'état matériel du parenchyme pulmonaire. L'exploration physiologique chez le malade se réduit à peu près à l'inscription graphique du rythme respiratoire et à la mesure de la ventilation pulmonaire. Quant à la qualité des échanges gazeux, elle n'a guère été étudiée qu'en ce qui concerne le rapport de l'acide carbonique exhalé à l'oxygène, mais ce chimisme respiratoire donne surtout des renseignements sur l'état de la nutrition générale.

Le procédé d'investigation qui a fait l'objet de nos recherches et qui repose sur une véritable expérience clinique constitue un nouveau moyen d'exploration physiologique de l'appareil respiratoire.

II. — OSMOLOGIE DES HUMEURS

Équilibre des humeurs.

Mécanisme régulateur de la composition du sang.

(Nos 221, 222, 231, 250 et 260.)

Le sang garde à l'état normal une *fixité de composition* qui suppose nécessairement l'existence d'un mécanisme régulateur. Nous avons étudié, avec M. Lœper, le rôle de ce mécanisme, principalement à l'état morbide.

Chez le sujet normal, le nombre des éléments figurés, la proportion relative des divers types de leucocytes, la concentration moléculaire, la nature et le taux des substances diverses qui entrent dans la composition chimique du sang ne subissent que des variations momentanées lorsqu'on les modifie artificiellement. Le sang se débarrasse également des gaz introduits en excès, des particules solides et des microbes.

Pourtant, même en dehors de toute influence pathologique, une série de causes agissent constamment pour modifier son équilibre de composition. D'une part l'évaporation pulmonaire et cutanée, d'autre part l'absorption des aliments et la dislocation incessante des molécules complexes en molécules plus petites par les cellules vivantes concourent à augmenter dans le sang la proportion des molécules dissoutes. Aussi le mécanisme régulateur a-t-il pour rouages principaux les

émonctoires naturels de l'organisme, au premier rang desquels il faut placer les reins.

La suppression de la sécrétion rénale (par ligature du pédicule vasculaire des reins, ou par extirpation de ces organes, ou par ligature des uretères) a pour effet d'accroître la concentration moléculaire du sang. Après d'autres auteurs, nous avons vérifié ce fait. Mais, de plus, nous avons constaté que cette concentration excessive tendait à revenir peu à peu vers un taux plus voisin de l'état normal.

C'est qu'un autre phénomène intervient : une *voie de dérivation interne* s'ouvre aux substances que le rein ne peut plus éliminer : le sang les déverse dans l'intimité des tissus, par une véritable évacuation à l'intérieur. On savait que lorsque le rein est intact, les substances brusquement injectées en excès dans la circulation passent dans les tissus avant de parvenir à s'éliminer par l'urine. Nous en avons donné de nouvelles preuves expérimentales et, en outre, nous avons montré le rôle important de cette dérivation interne lorsque la sécrétion rénale est abolie. En liant les deux reins d'un animal et en lui injectant une substance étrangère dans les veines, nous avons vu qu'elle disparaît plus ou moins rapidement du sang et se retrouve dans les tissus. En liant les uretères seulement, nous avons aussi constaté que cette substance disparaît du sang, mais qu'elle reste néanmoins accumulée dans l'organisme, car il suffit de lever la ligature pour la voir passer dans l'urine.

Ainsi déversées dans les tissus, les substances en excès n'y restent pas pour cela fixées d'une manière immuable. Elles repassent peu à peu dans le sang, et s'éliminent au dehors. Elles circulent donc, mais avec lenteur.

Aux yeux des physiologistes, la circulation ne s'accomplit pas seulement dans le système vasculaire fermé qui constitue l'appareil circulatoire des anatomistes ; elle se poursuit au delà, au sein des tissus. C'est même dans cette partie extravasculaire que se passent les phénomènes les plus intéressants, les échanges résultant de la vie cellulaire. Or les expériences de Cohnstein avaient montré qu'après avoir injecté dans les veines d'un animal des solutions de sel ou de sucre, si l'on dose ces substances dans le sang et dans la lymphe, on voit les courbes représentant le taux du sel ou du sucre atteindre leur maximum dans le sang d'abord et dans la lymphe ensuite. Chez les sujets atteints d'épanchements séreux, nous avons vu aussi qu'après l'ingestion d'un supplément de chlorure, l'excès de ces substances disparaît plus vite du sang que des sérosités. Ainsi le *cycle de la circulation sanguine* peut avoir déjà terminé son évolution quand celle du *cycle de la circulation interstitielle* est encore dans son plein. C'est précisément ce défaut de parallélisme qui permet au sang de rejeter certaines substances dans les tissus : il est, par conséquent, l'un des éléments du mécanisme régulateur de la composition du sang.

Dans l'état de maladie, la composition du sang peut subir des modifications diverses et importantes : le taux des substances naturelles peut varier et des

substances anormales peuvent apparaître. Les causes de ces variations sont multiples : défaut d'utilisation de certains corps par les cellules, élaboration vicieuse de certains autres, accumulation des produits de déchet que les émonctoires ne suffisent plus à éliminer. Parmi les émonctoires, les uns soustraient au sang plus d'eau que de molécules dissoutes (poumons, glandes cutanées), les autres, plus de molécules que d'eau (reins) : d'où des modifications inverses suivant que les uns ou les autres sont altérés dans leur fonctionnement.

Mais le mécanisme régulateur ne devrait-il pas intervenir pour empêcher de telles modifications? Sans doute, si l'organisme était sain. Mais la maladie a précisément pour effet de rendre durables les perturbations qui ne sont que transitoires à l'état physiologique. C'est ce qui arrive aussi pour la température du corps : elle s'élève et reste élevée d'une façon plus ou moins durable dans les maladies fébriles, mais la régulation thermique n'est pas pour cela détruite : elle s'exerce toujours, seulement elle est accommodée pour une température anormale qu'elle maintient ou rétablit, en dépit des médications antithermiques. Il en est de même, pour la composition du sang : le mécanisme régulateur est accommodé pour une formule anormale, mais il fonctionne toujours, semblable à une horloge mal réglée, qui continue à marcher, mais qui marque une heure inexacte.

Aussi voit-on, dans l'état de maladie, la régulation se faire par les mêmes moyens que dans l'état de santé; seulement les émonctoires sont souvent moins largement ouverts, de sorte que la dérivation interne et l'accumulation dans les tissus jouent alors un rôle plus important.

Nous avons insisté sur l'intérêt que présente sous ce rapport l'étude des chlorures : dans les nombreuses maladies qui s'accompagnent d'une élimination chlorurique insuffisante, l'expérience de l'ingestion de chlorures se prête fort bien à l'étude de la régulation sanguine et est très propre à mettre en évidence la dérivation vicariante vers les tissus. Nous avons également fait remarquer que les chlorures retenus dans les tissus n'y sont pas, naturellement, à l'état solide, et qu'ils s'y trouvent dissous à un degré de dilution compatible avec leur séjour dans l'organisme, c'est-à-dire peu différent de celui du sang.

Le jeu du mécanisme régulateur nous a paru être l'une des manifestations les plus démonstratives de l'eurythmie qui préside à tous les actes physiologiques. Nous avons appliqué aussi la notion de la régulation à l'étude de plusieurs phénomènes pathologiques, sur l'interprétation desquels elle nous a paru jeter quelque lumière : notamment à l'état du sang et des sérosités chez les brightiques, à la pathogénie des œdèmes, à la rétention des chlorures dans un grand nombre d'états morbides, aux crises urinaires, aux effets des injections thérapeutiques de solutions salines.

État du sang et des sérosités dans l'insuffisance rénale.
(N°s 250, 259, 260, 282, 283 et 285.)

Faits expérimentaux. — La ligature du pédicule vasculaire des deux reins donne lieu, par arrêt de circulation, à une anurie brusque et complète qui, sans prétendre reproduire tous les phénomènes de l'insuffisance rénale observés au cours des néphrites, détermine néanmoins un certain nombre de troubles analogues et permet, par suite, d'en faire une étude expérimentale.

Nous avons constaté, avec M. Lœper, que cette anurie est suivie d'une *augmentation de la masse du sang*, qui se traduit par une hypoglobulie, et qui s'explique parce que de l'eau et des molécules dissoutes restent accumulées en excès dans le sang. Pourtant des actes régulateurs interviennent; certaines substances passent dans les tissus; par exemple le ferrocyanure de potassium pénètre dans l'humeur aqueuse alors qu'il n'y pénètre pas quand les reins sont indemnes; des éliminations supplémentaires ont lieu, et le ferrocyanure de potassium passe dans la salive, ce qu'il ne fait pas chez l'animal normal; l'élimination aqueuse par les poumons et par l'intestin augmente. Mais malgré tous ces actes régulateurs, le sang ne parvient pas à se débarrasser complètement de l'excès d'eau et de molécules; aussi cette rétention s'accuse-t-elle par une tendance à l'augmentation du poids; c'est ainsi que, les animaux ligaturés étant soumis au jeûne complet ainsi que des témoins, nous avons vu que la perte de poids résultant de cette abstinence était toujours moindre chez les animaux opérés, et parfois la différence était de plus de moitié. En outre, de l'eau s'accumule en excès dans les tissus et il se produit une *hydratation des tissus.*

D'autre part, comme l'urine soustrait normalement au sang plus de molécules que d'eau, l'anurie par ligature entraîne une *élévation de la concentration moléculaire du sang.*

Mais les molécules ainsi retenues sont petites par rapport aux grosses molécules d'albumine, qui à l'état normal ne passent pas dans l'urine. Par suite, dans la masse augmentée du sang, les grosses molécules d'albumine se trouvent diluées et diminuées de proportion (*hypoalbuminose*), comme les globules rouges, tandis que les petites molécules de chlorures peuvent être en proportion normale. En raison de cet excès de petites molécules, dans un volume donné de sang, l'augmentation numérique des molécules totales ne correspond nullement à une augmentation pondérale: aussi le dosage en poids de l'extrait sec indique-t-il que le sang devient plus riche en eau et qu'il y a *hydrémie.*

Voilà donc une série de troubles qu'on observe fréquemment chez l'homme en cas d'insuffisance rénale et que nos expériences reproduisent : dans le sang, l'hydrémie, l'hypoglobulie, l'hypoalbuminose et l'hypertonie; dans les tissus, l'hydratation et la rétention accusées par l'analyse chimique et par le poids des animaux.

Ces troubles s'expliquent par l'intervention du mécanisme régulateur qui, après la suppression de l'émonctoire rénal, continue à fonctionner, mais dans des conditions défavorables.

Cette tendance à la régulation s'accuse avec la plus grande netteté lorsque, chez les animaux ligaturés, on injecte dans le sang ou dans les tissus une solution hypertonique de chlorure de sodium. Les phénomènes immédiats sont alors tout à fait opposés selon que le sel est introduit dans les veines ou sous la peau. Dans les veines, l'injection provoque l'augmentation de la masse du sang et corrélativement

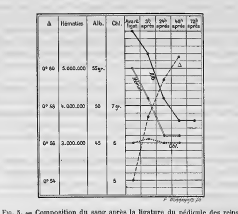


Fig. 5. — Composition du sang après la ligature du pédicule des reins.

A la suite de la ligature, on constate, dans un volume donné de sang, l'accroissement de la concentration moléculaire (Δ), la diminution des hématies, indice d'une augmentation de la masse du sang, la diminution parallèle des albumines, et la fixité des chlorures.

celle de l'exhalation d'eau par les poumons. Sous la peau, elle provoque, au contraire, la diminution de la masse du sang et celle de l'exhalation d'eau par les poumons. Dans le premier cas, le sang emprunte aux tissus de l'eau pour diluer l'excès de molécules introduites dans les vaisseaux; dans le second cas, ce sont les tissus qui en empruntent au sang. Dans les deux cas, cet échange d'eau entre le sang et les tissus est un phénomène de régulation tendant à rétablir l'équilibre osmotique troublé par l'injection.

Il est à noter que dans ces expériences, l'injection hypertonique de chlorure de sodium dans les veines provoque facilement la mort; en cas de menace de mort, la saignée, qui diminue brusquement la masse excessive du sang, peut amener une amélioration rapide.

Faits cliniques paradoxaux. — Chez l'animal, la ligature du pédicule des

reins provoque une rétention d'emblée complète. Mais chez l'homme atteint de néphrite avec insuffisance rénale, les phénomènes de rétention n'ont pas cette brusquerie ; des actes compensateurs se produisent, parce que le mécanisme régulateur peut fontionner dans des conditions meilleures. Aussi est-il possible d'expliquer précisément par cette régulation certains faits paradoxaux en apparence.

Théoriquement, dès que la dépuration urinaire est imparfaite, la concentration du sang doit s'élever. C'est en effet ce qui s'observe le plus souvent dans les scléroses rénales, comme l'a montré von Koranyi. Mais ce n'est pas une règle absolue : on a vu chez certains malades, même en pleine urémie, la *concentration du sang* rester au *taux normal*; nous en avons cité des exemples avec M. Lœper, et nous avons même vu quelquefois cette concentration descendre au-dessous du degré physiologique. De même, dans les affections aiguës où les chlorures s'éliminent imparfaitement, la concentration du sérum devrait être accrue; or, c'est souvent le contraire qui a lieu.

Ces contradictions s'expliquent par l'action du mécanisme régulateur. Déjà, dans nos expériences de ligature, nous avions observé à l'état d'ébauche cette tendance régulatrice, lorsque nous avions vu la concentration du sang, augmentée à la suite de la ligature, tendre plus tard à revenir vers un taux normal. Chez le brightique, dont le mécanisme régulateur fonctionne mieux, on conçoit que l'action soit plus efficace.

La même interprétation peut s'appliquer à la toxicité du sérum. Chez les urémiques, alors que l'urine est hypotoxique, le sérum, contrairement à la théorie, peut ne posséder qu'une *toxicité normale*, voire même être hypotoxique. C'est que le mécanisme régulateur a débarrasé le sang des poisons en excès, sans doute en les déversant dans les tissus.

Mais on pourrait objecter que chez les brightiques ayant de l'œdème, la sérosité n'est douée ni d'une concentration élevée, ni d'une forte toxicité. En effet, comme l'a signalé M. Baylac et comme nous l'avons observé de notre côté avec M. Lœper, le plus souvent la sérosité des brightiques est faiblement concentrée et fort peu toxique. Mais l'explication est facile : les substances retenues dans l'intimité des tissus n'y peuvent exister, comme nous l'avons dit, qu'à une certaine dilution. En même temps qu'elles se fixent dans les tissus, elles y appellent donc une certaine quantité d'eau; lorsqu'un supplément de ces substances est déversé dans la sérosité interstitielle, l'œdème peut augmenter, mais il n'y a pas de raison pour que la concentration du liquide épanché se modifie d'une façon durable, puisque nous savons avec quelle facilité se rétablit la concentration moléculaire, tant dans la circulation sanguine que dans la circulation interstitielle.

Enfin cette dilution des substances renfermées dans la sérosité brightique explique bien encore le peu de toxicité de cette humeur. Pour pouvoir apprécier l'importance des poisons accumulés dans les tissus, ce n'est pas seulement la toxi-

cité d'un certain volume de sérosité qu'il faudrait connaître, mais bien la totalité des poisons contenus dans le tissu cellulaire œdématié; en d'autres termes, c'est le volume total du liquide d'œdème qu'il importerait de mesurer, ce qui n'est guère pratiquement possible.

Retention des chlorures.

(Nos 221, 250, 264, 266, 267, 268, 273, 297, 299, 300 et 306.)

La rétention des chlorures dans l'organisme au cours de certaines maladies aiguës a été souvent étudiée à l'époque contemporaine. On a tout d'abord reconnu et diversement expliqué la pauvreté des urines en chlorures. Certains l'ont attribuée à une ingestion insuffisante, par suite de la diète ou de l'alimentation restreinte : mais il n'était pas alors question de rétention. D'autres l'ont rapportée à une soustraction de chlorures du sang pour la formation d'un exsudat, tel que l'exsudat pneumonique ou pleurétique : mais ce n'était là qu'une rétention locale, concernant des cas restreints. D'autres, enfin, ont admis avec Rohmann que les chlorures se fixaient en partie sur les albumines du sang, augmentées pendant la maladie, et formaient avec elles des composés incapables de traverser le rein : théorie contredite par les analyses qui montrent l'absence d'hyperchlorémie chez les malades en état de rétention.

Avec M. Lœper, nous avons repris cette question qui avait été jusque-là peu étudiée en France. Nous avons montré, par l'épreuve de l'ingestion de chlorures, que cette rétention est très fréquente et qu'elle existe non seulement dans les pyrexies, mais dans l'asystolie et dans l'urémie. En outre, nous nous sommes attachés à établir que la rétention a lieu dans l'ensemble des tissus, et à introduire dans sa pathogénie la notion de la régulation.

La *rétention des chlorures a lieu dans les tissus*, car après l'introduction d'un supplément de chlorures, l'analyse du sang montre qu'il n'en contient pas davantage, sauf dans les quelques heures qui suivent immédiatement l'absorption. De plus, après la mort, on en peut trouver dans les tissus une proportion plus forte. Enfin, sur le vivant, lorsqu'il existe des épanchements séreux, on constate que le taux des chlorures s'y élève presque toujours, au moins d'une façon momentanée.

D'après nos recherches, la *rétention des chlorures dans les tissus se rattache étroitement aux actes régulateurs*. Elle se produit par le simple jeu d'actes naturels, semblables à ceux qui interviennent à tout moment dans l'organisme sain, afin d'assurer la fixité de composition des humeurs. Seulement, elle constitue un trouble de ces actes physiologiques, comme la fièvre est un trouble du mécanisme physiologique de la régulation thermique.

En un mot, nous nous sommes efforcés d'asseoir le fait pathologique de la rétention sur une base physiologique.

Recherche de la rétention des chlorures. — Pour rechercher la rétention

des chlorures, nous avons employé, avec M. Lœper, un moyen déjà utilisé par différents auteurs qui avaient étudié cette rétention sans préciser son siège dans les tissus. Ce moyen consiste à faire absorber une dose connue et relativement forte de sel marin (10 grammes). Tandis qu'à l'état normal, la majeure partie du sel ingéré passe en vingt-quatre heures dans l'urine, chez les malades en état de rétention, au contraire, on n'en retrouve au bout de ce temps qu'une proportion minime, ou même le taux des chlorures, comparé à celui du jour qui a précédé l'épreuve, ne subit aucun relèvement. C'est là une preuve de la rétention de ce sel, à la condition, bien entendu, qu'il ne se soit pas produit d'élimination supplémentaire de quelque importance par le fait d'une diarrhée ou de sueurs profuses.

Les mêmes résultats s'obtiennent, comme nous l'avons vu avec M. Laubry, lorsqu'on introduit le chlorure de sodium par la voie sous-cutanée au lieu de la voie stomacale.

A défaut de cette *épreuve de la chlorurie provoquée*, on peut encore affirmer l'existence de la rétention si l'on connaît exactement la quantité de sel absorbé avec les aliments, et si le taux de l'excrétion reste notablement inférieur à celui de l'ingestion. C'est en prenant ainsi les aliments pour terme de comparaison qu'avaient été faites les recherches de Bohne et de Hoffmann sur la rétention dans les néphrites.

Ce moyen d'appréciation peut, de prime abord, sembler plus simple que l'épreuve spéciale de l'ingestion. Mais dans la pratique il l'est souvent moins, parce que l'alimentation n'est pas toujours uniforme, que les malades ne consomment pas toujours la totalité des aliments qu'on leur donne, et qu'enfin il faut encore compter avec les infractions au régime prescrit.

En somme, l'un et l'autre de ces procédés reviennent à établir pour le sel le *bilan des entrées et des sorties*.

Le *dosage des chlorures dans le sang et les sérosités* est un moyen qui peut paraître, à première vue, très bon pour reconnaître la rétention, mais qui, en réalité n'a qu'une valeur médiocre. Car les chlorures peuvent être retenus dans les tissus sans que leur taux s'élève, parce que, comme nous l'avons dit avec M. Lœper, il se produit un appel d'eau pour les diluer.

C'est seulement après une chloruration brusque de l'organisme, comme en produit l'épreuve de la chlorurie alimentaire, que l'on peut, par des analyses successives, saisir l'augmentation, toujours légère et fugace, du taux des chlorures dans le sang, puis dans les tissus. Ce moyen est donc précieux pour les recherches théoriques et très propre à démontrer que la rétention siège dans les tissus, mais il ne saurait servir à une recherche clinique.

Il en est de même de la *cryoscopie du sang et des sérosités*. Pour la même raison, à cause de la dilution régulatrice, la concentration des sérosités ne s'élève pas forcément quand il y a rétention.

On a souvent constaté l'augmentation de la concentration du sang dans les

néphrites, quoique le fait soit inconstant, et on l'a considérée comme un indice de rétention. Il y a des objections à faire à cette interprétation, parce que le sérum que l'on soumet à la cryoscopie est un liquide cadavérique, différent peut-être par ses propriétés osmotiques du plasma vivant.

Mais quand même il y aurait rétention de certaines substances, il ne s'ensuit pas que ces substances soient des chlorures. M. Widal, en 1900, a cité un cas où la concentration du sérum atteignait — 1°07 et il pense que seules les molécules de chlorures sont capables de déterminer un tel excès de concentration. Mais on doit remarquer que pour obtenir expérimentalement de pareils chiffres à l'aide du chlorure de sodium, il faut, comme nous l'avons dit avec M. Lœper, injecter dans le sang des doses énormes de chlorures, et que, d'ailleurs, on obtient aussi des chiffres semblables en injectant d'autres corps comme l'urée.

De plus, dans les néphrites parenchymateuses expérimentales, provoquées par l'acide chromique, la concentration du sérum atteint des chiffres élevés, comme l'ont montré Richter et Roth (1899) et comme l'a confirmé M. Widal (1900), mais cet excès de concentration n'est nullement dû à un excès de chlorures, car les analyses de Richter et Roth ont établi que les matériaux de désassimilation sont seuls en excès. Enfin dans les expériences de ligature du pédicule rénal qui font monter la concentration du sang, et chez les brightiques ayant un sérum hypertonique, nous avons vu avec M. Lœper que le taux des chlorures dans le sang peut rester normal. Il faudrait donc de toute nécessité, pour pouvoir conclure que l'excès de concentration du sang est produit par les chlorures, joindre à la détermination cryoscopique le dosage des chlorures.

D'ailleurs, la constatation d'une concentration forte du sang n'indique nullement la rétention dans les tissus; elle l'indique si peu, qu'il est possible de voir, comme nous l'avons signalé avec M. Lœper, monter la concentration dans le sang quand cesse la rétention dans les tissus.

Les *pesées successives*, sur lesquelles M. Chauffard a justement insisté comme moyen d'apprécier les variations des hydropisies, conviennent également pour étudier la rétention des chlorures, car celle-ci s'accompagne toujours d'une rétention d'eau. Mais c'est surtout lorsque les écarts de poids sont assez notables dans une période de temps relativement courte, que la balance peut fournir des données sur la rétention. Aussi en clinique, les pesées sont-elles utiles plutôt pour surveiller les variations de la rétention que pour en établir l'existence, car, lorsque le sujet est observé par le clinicien, les premières pesées correspondent déjà à un état morbide et la comparaison ne peut guère se faire avec l'état sain.

Il n'en est pas de même chez les animaux : l'expérimentateur peut à son gré partir de l'état normal, et c'est ainsi que, dans nos expériences de ligature du pédicule rénal, les pesées démontraient l'existence de la rétention.

Dosage simplifié des chlorures urinaires. — La recherche clinique de la rétention des chlorures nécessite toujours un dosage de ces substances dans l'urine. Ce

dosage n'a pas besoin d'être d'une extrême rigueur pour fournir des indications précieuses. Aussi avons-nous pensé qu'on pourrait sacrifier la précision à la commodité, pour le mettre à la portée de tout praticien.

Le procédé que nous avons proposé, avec M. L. Thomas, ne nécessite que l'emploi d'un tube gradué, analogue à celui qui sert au dosage de l'albumine par la méthode d'Esbach. Il n'est qu'une modification du procédé usuel (précipitation par le nitrate d'argent); seulement la réaction se fait en sens inverse : au lieu de faire agir, sur une quantité fixe d'urine, une quantité variable de nitrate, nous faisons agir, sur une quantité fixe de nitrate, une quantité variable d'urine, ce qui est plus commode au lit du malade. Au nitrate, on ajoute dans le tube un peu de chromate de potasse, de manière à former du chromate d'argent; puis on verse graduellement de l'urine qui donne lieu à la formation de chlorure d'argent : la fin de la réaction est indiquée par le moment où la teinte rouge brun du chromate disparaît pour faire place à une teinte jaune clair. D'après la quantité d'urine qu'il a fallu verser et qui est indiquée par la graduation, on évalue la quantité de chlorure.

L'échelle étant limitée, si l'urine contenait beaucoup de chlorures, on pourrait dédoubler cette urine. Si elle n'en contenait que des traces, ce serait le nitrate d'argent qu'il faudrait, au contraire, diluer.

Modalités de la rétention des chlorures. — Dans les diverses maladies, la rétention des chlorures est très variable. Parfois elle atteint d'emblée son maximum : nous avons cité, avec M. Laubry, un cas d'érysipèle dans lequel les chlorures urinaires tombèrent en vingt-quatre heures de 12 gr. 50 à 0 gr. 26. D'autres fois, elle s'établit peu à peu. Elle peut atteindre un très haut degré ou rester modérée. D'une façon générale, la courbe des chlorures, dans les maladies fébriles, procède à l'inverse de la courbe thermique. Mais ce rapport n'est pas constant, et il n'y a coïncidence ni pour le début, ni pour la fin, entre la fièvre et la rétention.

Parmi les autres sels de l'urine, les sulfates et les phosphates ne se comportent point comme les chlorures. Les sulfates ne sont point l'objet d'une rétention comparable à celle des chlorures, et presque toujours l'épreuve de la sulfaturie provoquée nous a permis de constater, avec MM. Laubry et Thomas, un accroissement du taux des sulfates urinaires.

L'élimination des phosphates, dans les maladies aiguës, n'est point non plus parallèle à celle des chlorures. L'épreuve de la phosphaturie provoquée, faite avec M. Laubry, paraît montrer qu'il n'y a guère de rétention des phosphates. Mais l'interprétation des résultats est bien plus difficile que pour les chlorures, parce que les sources du phosphore urinaire sont multiples, que les phosphates passent en partie dans les matières fécales, et que l'échelle de leurs variations dans l'urine est assez restreinte.

Dans l'asystolie, toutefois, on voit souvent la rétention porter simultanément

sur les divers sels de l'urine, et la décharge provoquée par le traitement digitalique se faire aussi pour eux d'une façon simultanée.

Dans les néphrites, la rétention des chlorures présente un intérêt particulier, parce que les chlorures paraissent s'éliminer par le rein suivant un mode différent des autres substances. Or les recherches qui avaient été faites sur ce sujet, notamment par Bohne et Hoffmann, en comparant les chlorures introduits par l'alimentation et les chlorures éliminés par l'urine, avaient donné des résultats contradictoires. Néanmoins, certaines expériences, et les recherches cliniques faites au moyen du cathétérisme urétéral dans les lésions d'un seul rein, l'avaient mise hors de doute.

Avec M. Lœper, nous avons constaté, en mars 1901, au moyen de la chlorurie provoquée par l'ingestion de 10 grammes de sel, l'existence de la rétention des chlorures dans l'urémie, et nous avons affirmé le siège de cette rétention dans les tissus.

Peu après, Marischler et Steyrer la constatèrent à leur tour par le même procédé. A l'occasion d'une communication de MM. Claude et Mauté (mai 1902) sur la valeur pronostique de la chlorurie alimentaire dans les néphrites, nous avons fait connaître avec plus de détails nos recherches sur ce point, et nous avons montré que la rétention existe surtout dans les néphrites aiguës et au cours des accidents aigus des néphrites chroniques. Depuis, M. Widal (1903) a aussi montré que la rétention a lieu sous forme de poussées dans le cours des néphrites chroniques.

Causes déterminantes de la rétention des chlorures. — La rétention des chlorures a lieu dans les tissus; elle y aboutit toujours, mais elle n'y a pas toujours sa source.

Suivant leur siège, les causes déterminantes de la rétention peuvent être distinguées en trois groupes :

1° Les émonctoires et surtout les reins peuvent s'opposer à la sortie des chlorures;

2° Les troubles de la circulation sanguine peuvent retarder leur sortie hors du sang et d'autre part empêcher leur entrée dans le sang en faisant obstacle au courant qui les entraîne des tissus dans les vaisseaux;

3° Enfin, les tissus peuvent les retenir fixés sans les livrer au sang.

I. — Le *rôle du rein* est diversement interprété. M. Widal admet qu'il s'agit d'une imperméabilité élective pour le chlorure de sodium. A vrai dire, on conçoit mal que la plus diffusible des substances de l'organisme, qui accompagne l'eau d'une façon en quelque sorte obligatoire dans tous ses déplacements à travers les membranes de l'organisme, même fort altérées, ne parvienne pas à traverser le rein malade. De plus, dans la néphrite épithéliale, on s'explique malaisément que les chlorures ne passent pas dans l'urine, d'autant plus que suivant la théorie de von Koranyi, c'est par les glomérules qu'ils s'échappent, tandis que l'épithélium tubulaire, loin d'être pour eux une voie de sortie, les fait au contraire rentrer

en partie dans la circulation. Il serait alors nécessaire d'admettre que cette réintégration est excessive, c'est-à-dire qu'il y a, non une imperméabilité, mais au contraire un excès de perméabilité des tubes aux chlorures.

Aussi nous paraît-il permis de penser que le trouble rénal est plus complexe et qu'il détermine, soit par imperméabilité à d'autres substances ou autrement, des troubles de la nutrition générale d'où résulte la fixation du sel dans les tissus. Le rein n'interviendrait donc que d'une manière indirecte dans cette rétention.

On a encore émis l'hypothèse que le sel en excès exercerait sur le rein malade une action toxique. Mais l'excès de chlorures dans l'organisme ne fait monter leur taux dans le sang et l'urine que d'une manière insignifiante, et il est difficile d'admettre que les éléments du rein, ayant toujours vécu dans une solution de chlorure dont le taux est sujet à varier, puissent être intoxiqués lorsque ce taux monte d'une façon aussi légère dans les humeurs qui les avoisinent. De plus, les expériences *in vitro* de MM. Castaigne et Rathery et celles que nous avons faites *in vivo* avec M. Paisseau ont montré que les altérations des cellules tubulaires produites par les solutions de chlorure de sodium sont dues, non à une action toxique, mais à l'effet physique d'une concentration défavorable.

II. — La *circulation défectueuse* joue, dans la rétention des chlorures, un rôle qui ne saurait être mis en doute, au moins dans l'asystolie et dans les rétentions locales qui ont lieu par suite de la compression ou de la thrombose. Dans l'asystolie, il semble bien, comme l'a fait observer M. Chauffard, que la part majeure revienne au vice de la circulation périphérique, plutôt qu'à l'insuffisante irrigation des reins.

III. — Quant à l'*action primitive des tissus*, à ce qu'on peut appeler le facteur interstitiel de la rétention, elle paraît bien vraisemblable dans les cas où cette rétention est très prononcée et où l'on ne trouve pourtant aucun indice d'insuffisance rénale ni de trouble circulatoire, par exemple dans les maladies aiguës.

L'expérimentation reproduit aisément la rétention d'origine rénale; la ligature des uretères, celle du pédicule vasculaire des deux reins, l'extirpation de ces organes la produisent d'emblée au maximum. On peut aussi réaliser facilement la rétention d'origine circulatoire par la compression et notamment la ligature élastique d'un membre. Quant à la rétention d'origine interstitielle, les expériences que nous avons faites avec M. Gaillard nous permettent d'en concevoir la possibilité. En troublant l'équilibre de composition des humeurs en un point de l'organisme, par l'injection d'une substance indifférente, nous avons vu qu'il se produit en ce point un afflux de chlorure et une rétention qui persiste quelque temps, même après la disparition complète de la substance provocatrice. La rétention de chlorure peut donc résulter du simple jeu des forces osmotiques, sans trouble préalable de la circulation ni des émonctoires.

Crises urinaires.

(Nos 221, 250, 264, 266, 268 et 272.)

La rétention dans les tissus se termine habituellement par des crises urinaires. Comme la rétention elle-même, les décharges critiques qui en marquent la fin peuvent être considérées comme des effets du mécanisme régulateur de la composition du sang : après avoir fonctionné pendant la maladie pour une formule pathologique, ce mécanisme fonctionne désormais pour une formule physiologique.

Les crises chloruriques présentent un intérêt clinique que nous avons mis en évidence avec M. Laubry. Parfois l'ascension des chlorures urinaires a lieu brusquement et définitivement. Ou bien une décharge brusque survient, mais, le jour

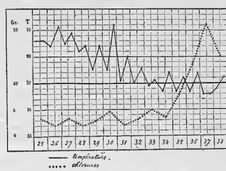


Fig. 6. — Crise chlorurique dans une fièvre typhoïde.

suivant, la courbe retombe au point initial. Ou encore la courbe se relève lentement et graduellement. En général, dans ce dernier cas, la maladie, pneumonie ou pleurésie, a une défervescence traînante. Lorsque la convalescence est traversée de rechutes et de complications, il n'est pas rare de constater que la crise chlorurique fait défaut ou qu'elle est incomplète. Les variations des chlorures urinaires peuvent donc fournir au clinicien des indications sur la marche des maladies.

Beaucoup d'autres substances que les chlorures peuvent être retenues à l'état de maladie et donner lieu aussi à des décharges critiques pendant la convalescence : l'urée est de ce nombre; on peut même, comme nous l'avons fait avec M. Lœper, provoquer artificiellement des crises pour des substances étrangères à l'organisme normal, comme l'iodure de potassium, le bleu de méthylène, donnés chaque jour à la même dose.

Toutes ces crises ne se font pas en une fois : elles s'échelonnent sur une durée

variable. Aussi peut-on voir de très grandes différences d'un jour à l'autre dans la composition de l'urine. Nous avons cité des exemples très frappants de cette élimination dissociée des chlorures et des autres matériaux de l'urine, comme l'urée, au cours des maladies aiguës. Depuis, MM. Widal et Javal, au cours des néphrites, ont également observé ce fait, qu'ils ont interprété par une perméabilité dissociée du rein aux différentes substances.

D'une façon générale, les crises chloruriques sont un indice favorable; quant aux crises de phosphates et de sulfates, elles n'ont point cette signification[1].

Pathogénie de l'œdème.

(Nos 250, 259, 282, 283, 285, 293, 294, 297 300, 302, 306 et 313.)

Rétention des chlorures. — Dans une leçon professée à la Faculté en juin 1901 et publiée en septembre de la même année, nous avons exposé une théorie de l'œdème brightique fondée sur les notions de la rétention dans les tissus et de la régulation. Nous l'avons formulée en ces termes :

« Sans aucun doute, des facteurs multiples concourent à la production de l'œdème brightique; la perméabilité des parois des capillaires, l'activité circulatoire, la pression sanguine, et les conditions cardiaques et nerveuses qui les influencent, jouent un rôle plus ou moins important dans sa pathogénie. Mais, en outre, on peut, croyons-nous, faire une place à l'accumulation dans les tissus des substances en excès dans le sang. Ces substances, et ce n'est pas seulement de chlorures qu'il s'agit, comme dans les expériences cliniques rapportées ci-dessus, attirent dans les tissus l'eau nécessaire à leur dilution. »

En même temps nous avons étendu cette théorie, au moins en ce qui concerne la rétention des chlorures, à l'œdème qui survient dans d'autres maladies que les néphrites, sous l'influence d'un excès de chloruration provoqué par les injections salines.

A cette époque, la pathogénie de l'œdème était encore fort discutée. Sans doute Virchow (1854) avait admis que l'eau était comme aspirée dans les tissus par le fait de troubles nutritifs, mais c'était là une vue assez vague. Plus récemment on avait essayé d'expliquer l'œdème par des différences de pression osmotique entre le sang et la lymphe des tissus. Mais les recherches cryoscopiques tentées pour établir ces différences n'avaient abouti qu'à des résultats contradictoires, le sang pouvant avoir une concentration supérieure, égale ou inférieure à celle de la sérosité chez les brightiques œdématiés. Nous indiquerons, d'ailleurs, plus loin les raisons qui expliquent l'impuissance de la cryoscopie à fournir la solution de ce problème pathogénique.

1. Les notions relatives aux rapports de la rétention avec les crises urinaires ont été développées dans la thèse de Ch. Laubry : « Étude et interprétation de quelques phénomènes critiques morbides », Paris, 16 juillet 19:3, n° 459.

Au contraire, les notions de rétention et de régulation que nous avons introduites dans cette pathogénie en ont simplifié la conception. On comprend sans peine que les substances retenues attirent dans les tissus l'eau nécessaire pour maintenir leur dilution à un taux voisin de celui du sang : la rétention vient-elle à augmenter, un supplément d'eau pénétrera dans les tissus et l'œdème augmentera, sans que son point cryoscopique varie nécessairement.

A l'appui de notre théorie, nous avons cité quelques faits empruntés à d'autres auteurs. Reichel (1898) avait noté que la boule d'œdème résultant d'une injection saline persistait plus longtemps chez les brightiques que chez d'autres malades, expérience qui concernait, à vrai dire, plutôt la résorption difficile de l'œdème brightique que le processus de sa formation. MM. Hallion et Carrion (1899), en injectant expérimentalement dans les veines des solutions très concentrées de sel marin, avaient observé de l'œdème du poumon, sans invoquer, d'ailleurs, dans sa pathogénie la rétention du sel dans les tissus.

Bien plus probante était une observation de M. Chauffard (avril 1900), relatant l'apparition d'un œdème de la face à la suite d'injections salines répétées chez un ictérique polyurique. Mais M. Chauffard n'avait pas donné d'interprétation pathogénique de cet œdème et s'était borné à le considérer comme un effet un peu imprévu de réhydratation. Remarquant que la rétention des chlorures existait chez le malade de M. Chauffard, nous avons montré que cet œdème s'expliquait fort bien par notre théorie et nous avons signalé l'importance que présentait l'observation très précise de M. Chauffard pour la pathogénie de l'œdème. C'est, en effet, le premier exemple connu d'œdème créé de toutes pièces, d'une façon en quelque sorte expérimentale, chez l'homme par la chloruration excessive d'un organisme en état de rétention.

Plus d'un an après la publication de notre leçon, M. Widal, dans un article du *Traité de pathologie générale* (novembre 1902), après avoir mentionné notre théorie, relata sommairement deux cas dans lesquels il avait à son tour provoqué la réapparition d'un œdème disparu au moyen de la chloruration par voie digestive chez des malades atteints de néphrite parenchymateuse et en état de rétention. Quelques mois plus tard, publiant avec M. Lemierre l'observation détaillée de ces malades, il insista à juste titre sur l'importance pathogénique de la rétention chlorurée qui existait chez eux, et montra que, chez d'autres brightiques qui n'étaient pas dans cet état de rétention, la chloruration ne déterminait point d'œdème. Ces observations nouvelles donnaient donc de notre théorie une démonstration très probante.

Dans l'intervalle des deux publications de M. Widal, nous avions fait connaître des résultats expérimentaux, obtenus avec M. Lœper, qui venaient également prêter un appui à cette conception. Nous avions constaté que la ligature du pédicule rénal détermine une hydratation générale des tissus et que si l'on fait aux animaux ligaturés une injection hypertonique de chlorure de sodium, on provoque

la formation d'hydropisies dans les grandes séreuses et d'un œdème histologique dans le tissu musculaire. (Thèse de Lœper.)

Bientôt la démonstration du rôle des chlorures retenus fut étendue à la pathogénie d'autres hydropisies, telles que celles des cardiaques, des hépatiques. Nous-même, avec M. Laubry, nous avons signalé l'augmentation d'un épanchement pleurétique et du liquide céphalo-rachidien à la suite d'injections salines chez des malades en état de rétention. Avec M. Paisseau, nous avons encore fait connaître des cas d'œdème survenu chez des nourrissons athrepsiques sous l'influence de ces injections, et nous avons montré l'action fâcheuse exercée par la chloruration alimentaire sur l'ascite des cardiaques et des cirrhotiques.

Le rôle de la rétention des chlorures dans les hydropisies en général s'est ainsi trouvé bien établi et les déductions thérapeutiques tirées de notre théorie (voir plus loin) en ont également confirmé l'exactitude.

Rétention d'autres substances. — En formulant la théorie de l'œdème brightique, nous avions fait remarquer que les chlorures n'étaient pas les seules substances dont la rétention pût jouer un rôle dans la pathogénie de l'hydropisie.

Nous avions, en effet, remarqué avec M. Lœper que chez les animaux mis hors d'état d'éliminer, au moyen de la ligature du pédicule rénal, l'injection d'une solution hypertonique dans le sang donnait lieu à la même réaction régulatrice quand nous injections soit du chlorure de sodium soit de l'urée.

Puis des expériences faites avec M. Gaillard nous ont appris qu'en modifiant l'équilibre physico-chimique d'un milieu de l'organisme, en y introduisant, par exemple, de l'urée, on y provoque un afflux de chlorure et une rétention secondaire de ce sel, qui persiste même quelque temps après la disparition de la substance introduite : de sorte que la rétention de diverses substances dans les tissus peut entraîner secondairement une rétention des chlorures avec ses conséquences. Cette rétention des chlorures est d'ailleurs d'autant plus forte que l'organisme est à ce moment plus fortement chloruré.

Or, l'ingestion d'urée en excès chez des sujets hydropiques peut déterminer le passage d'une certaine quantité de cette urée dans la sérosité, c'est-à-dire une rétention partielle et transitoire de ce corps. C'est un fait que nous avons observé parfois avec M. Paisseau. Dès lors, il est vraisemblable que cet excès d'urée dans les tissus puisse provoquer un afflux d'eau salée, et, par suite, la formation ou l'accroissement d'une hydropisie.

En effet, un cas clinique, observé avec M. Paisseau et encore inédit, nous a montré que la rétention de l'urée en excès, dans l'urémie, peut s'accompagner du développement d'un œdème, alors même que le sujet était privé de chlorures alimentaires. Il s'agit d'une femme atteinte de néphrite interstitielle et qui, à la suite d'une crise convulsive, avait été mise au régime déchloruré ; quelques jours après, ayant obtenu parfois de bons effets diurétiques au moyen de l'urée, nous lui en donnâmes pendant trois jours ; mais la diurèse ne s'établit pas, bien que l'albumine

diminuât, et de l'œdème apparut à la face. Survinrent des accidents convulsifs et la malade succomba. Or une saignée avait été faite et l'analyse du sang donna, avec 7 gr. 10 p. 1.000 de chlornres, le taux énorme de 4 gr. 8 d'urée (ou de substances décomposables par l'hypobromite de soude et évaluées en urée), indice d'une rétention considérable de ce corps. C'est donc un exemple d'œdème survenu sans hyperchloruration et à l'occasion d'une rétention d'urée.

Dans un autre cas, chez une malade atteinte de néphrite interstitielle et éliminant mal l'urée, l'injection quotidienne de 20 grammes de cette substance, sans aller jusqu'à réaliser un œdème visible, provoqua simplement une ascension du poids.

En somme, la rétention primitive de diverses substances, notamment de l'urée, entraînant une rétention secondaire de chlorures, sous forme de sérosité saline, est un facteur d'œdème. Si le liquide épanché présente une composition assez uniforme, quelle que soit la cause de l'œdème, c'est en raison des phénomènes de régulation humorale, dans lesquels les chlorures jouent le principal rôle.

Autres facteurs. — Si la rétention des chlorures et accessoirement d'autres substances joue un grand rôle dans la pathogénie des hydropisies, il n'en faut pas moins attribuer leur part à d'autres facteurs, ainsi que nous l'avons dit en formulant la théorie de l'œdème brightique. Il ne suffit pas, en effet, qu'il y ait rétention des chlorures pour que l'œdème s'ensuive nécessairement. L'organisme peut même supporter une imbibition saline considérable, sans qu'il y ait d'œdème appréciable : c'est ce qui a lieu dans les maladies aiguës, avec rétention intense des chlorures. En pareil cas, on ne s'aperçoit guère de cette imbibition saline que lorsqu'elle prend fin, car alors on voit les malades maigrir ; c'est là une particularité bien connue dans la fièvre typhoïde en voie de guérison, alors que surviennent les crises urinaires marquant la fin de la rétention. Mais cette imbibition saline diffuse n'est qu'un œdème en puissance ; pour qu'il devienne apparent, il faut des conditions locales, vasculaires, nerveuses, cellulaires, qui facilitent la distension du tissu conjonctif. C'est pourquoi la chloruration artificielle d'un organisme en état de rétention provoque plus facilement le retour d'un œdème disparu ou l'augmentation d'une hydropisie déjà formée, qu'elle n'en crée une de toutes pièces. Son rôle est donc celui d'une cause adjuvante.

Applications thérapeutiques. Injections salines. Régime déchloruré.

(Nos 250, 264, 302, 303 et 305.)

La question du mécanisme régulateur et de la rétention dans les tissus n'est pas d'ordre purement spéculatif : elle s'est bien vite placée sur le terrain de la pratique.

La *notion du mécanisme régulateur* explique la résistance de certains troubles à la thérapeutique. Il semble facile, à première vue, de modifier la concentration

du sang par des injections hypotoniques si elle est élevée, hypertoniques si elle est abaissée; mais les modifications ainsi produites ne durent que quelques instants, parce que le mécanisme régulateur intervient pour ramener l'état primitif. De même il est facile d'abaisser la température d'un fébricitant, soit par la réfrigération, soit par des médicaments antipyrétiques, mais cet abaissement n'a qu'une courte durée, parce que la régulation thermique intervient pour rétablir la température initiale.

La *notion de la rétention des chlorures dans les tissus* explique l'échec des grandes injections salines chlorurécs dans les états morbides qui s'accompagnent

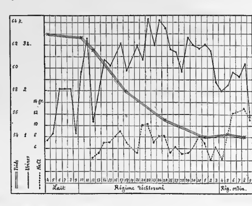


Fig. 7. — Ascite cirrhotique guérie sous l'influence du régime déchloruré.

de cette rétention. Nous avons montré, avec M Laubry, que ces injections chlorurées ne provoquent pas le plus souvent l'effet diurétique espéré. Les injections sulfatées produisent plus facilement cette diurèse, surtout si les solutions injectées sont hypertoniques, comme nous l'avons fait voir avec M. H. Grenet[1]. Mais ces injections doivent toujours être faites à doses modérées, sous peine d'entraîner des accidents et d'accentuer la rétention des chlorures.

La *théorie de l'œdème* que nous avons formulée, et qui se fonde sur la rétention et la régulation, a suscité une application thérapeutique fort intéressante : les chlorures retenus dans les tissus jouant un rôle dans la formation de l'œdème,

1. Les effets de ces injections hypertoniques ont été étudiés, d'après nos observations, dans la thèse de F. Marciteau : « Étude de quelques effets des injections hypertoniques ». Paris, 19 novembre 1903, n° 29.

il était à prévoir que la diminution des chlorures de l'organisme atténuerait cet effet de la rétention. C'est ce qui a été réalisé par MM. Widal et Javal, qui ont préconisé contre l'œdème brightique la cure de déchloruration. Ce moyen thérapeutique est d'ailleurs applicable à d'autres hydropisies, liées à une rétention générale ou locale. C'est ainsi que M. Chantemesse a signalé ses bons effets contre l'œdème de la phlegmatia, que M. Merklen a expliqué par la pauvreté du lait en chlorures son heureuse action sur l'œdème cardiaque, que nous-même, avec M. Paisseau, avons obtenu par le régime déchloruré la disparition de l'ascite cirrhotique (fig. 7).

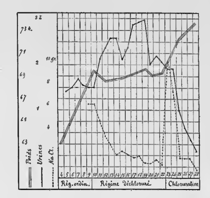


Fig. 8. — Ascite cardiaque; action suspensive du régime déchloruré.

Dans tous ces divers cas, où la rétention des chlorures dans les tissus joue un rôle plus ou moins important dans la pathogénie de l'hydropisie, la chloruration de l'organisme, qui augmente la rétention, en aggrave les conséquences, et inversement la privation des chlorures, qui diminue la rétention, en atténue les effets. Suivant l'intensité avec laquelle agit la cause de rétention locale ou générale, le régime déchloruré peut, ou bien permettre la résorption complète de la sérosité, ou bien n'exercer sur la marche de l'hydropisie qu'une simple action suspensive (fig. 8). Il est probable que les causes mécaniques et irritatives, siégeant dans la circulation et dans les tissus, produisent avec plus de fréquence une rétention plus forte et plus persistante que les causes rénales, et spécialement les néphrites chroniques, au cours desquelles la rétention, comme nous l'avons dit, a lieu seulement par poussées.

Rôle des chlorures.

(Nos 221, 250, 297, 300, 303 et 306.)

Les chlorures jouent dans la vie de l'organisme un rôle considérable. On les trouve en abondance dans tous les plasmas et les humeurs, ils circulent partout. Pourtant, dans leurs pérégrinations, ils restent inaltérés; leur rôle est donc surtout d'ordre physique. D'autres corps, dont le type est le glycose, sont, au contraire, générateurs d'énergie par leur décomposition chimique. On peut comparer les premiers à la monnaie qui ne sert qu'aux échanges et circule sans altération, les seconds aux matières premières qui ne sont utilisées qu'une fois transformées par l'industrie en des produits très différents. Suivant la remarque que nous avons faite, d'après nos recherches avec M. Lœper, il est assez fréquent, dans les maladies aiguës, d'observer en même temps la rétention des chlorures et l'insuffisance glycolytique, double perturbation qui rappelle ces crises économiques dans lesquelles l'argent cesse de circuler en même temps que s'arrête la production industrielle.

Grâce à la petitesse de leurs molécules, les chlorures traversent avec la plus grande facilité les membranes vivantes; aussi représentent-ils la substance le plus facilement échangeable. Ils accompagnent l'eau dsns presque tous ses déplacements au sein des tissus : l'eau fixe le sel et le sel fixe l'eau. Nul autre corps n'est plus apte à se mobiliser pour faire l'appoint de molécules, partout où la concentration est en déficit. C'est ce qui a été remarquablement mis en évidence par Winter (1896) : les chlorures sont par excellence les régulateurs de l'*équilibre physique*.

Mais, en outre, ils se mobilisent aussi, comme nous l'avons vu avec M. Gaillard, lorsque le défaut d'équilibre porte non plus sur le nombre total des molécules, mais sur leur nature. En effet, alors même qu'on introduit en un point de l'organisme une substance en solution hypertonique, et qu'il suffirait de la simple absorption d'une partie de ces molécules en excès pour rétablir l'équilibre, les chlorures n'en affluent pas moins, sans doute pour ramener la composition du milieu à un état plus voisin des conditions normales, c'est-à-dire pour tendre à rétablir l'*équilibre chimique*.

Il arrive même un moment où la substance qui a provoqué l'afflux des chlorures et leur rétention a complètement disparu par absorption et où les chlorures restent, pendant quelque temps, les seuls témoins du trouble apporté par cette substance à l'équilibre du milieu.

Si les chlorures sont indispensables aux échanges, il n'en est pas moins vrai qu'une dose minime suffit pour assurer leur renouvellement, parce que l'organisme, s'il en reçoit peu, limite sa perte. Cette dose suffisante n'excède peut-être pas 2 grammes de sel par jour. Elle constitue la *ration d'entretien*. Tout le reste

des chlorures ingérés représente une *ration de luxe*. Or, ce luxe procure peut-être un certain bien-être à l'organisme sain, mais peut devenir une source de dangers pour l'organisme malade. Lorsqu'il existe, en un ou plusieurs points de l'économie, une cause de rétention, en vertu de laquelle la quantité de chlorures qui sort de l'organisme reste inférieure à celle qui y pénètre, l'état d'hyperchloruration est constitué. Mais, suivant les cas, de fortes doses de sel sont nécessaires pour réaliser cette hyperchloruration, ou bien, avec de faibles doses déjà, la perte ne peut compenser le gain. La *ration de compensation ou de tolérance* est donc fort variable.

De l'excès de chlorures résulte une pléthore hydro-saline, locale ou générale, qui va depuis l'imbibition histologique des tissus[1] jusqu'à l'œdème macroscopique et à l'épanchement dans les cavités séreuses.

Cette pléthore hydro-saline diminue et disparaît par la déchloruration. Mais pour qu'il y ait vraiment *déchloruration*, il faut que le bilan des chlorures se solde en perte. Sans doute l'alimentation déchlorurée en est un facteur très important; mais si la cause qui retient les chlorures dans les tissus est assez puissante pour les empêcher d'en sortir, la perte de chlorures n'excède pas la recette, ou l'excédent est infime; la déchloruration ne se fait pas et l'hydropisie persiste.

Aussi ne suffit-il pas toujours de déchlorurer les aliments pour déchlorurer le malade. Il est alors nécessaire d'accélérer la sortie des chlorures en agissant sur les différentes causes qui les retiennent dans les tissus, c'est-à-dire en améliorant les fonctions rénales, l'activité circulatoire, la nutrition cellulaire, ou encore en établissant une élimination complémentaire de chlorures par les purgatifs ou les diaphorétiques, ou enfin en évacuant mécaniquement par ponction la sérosité saline qui remplit les mailles du tissu conjonctif ou les séreuses.

La rétention des chlorures dans les tissus, suivant la conception que nous avons développée, peut être, en somme, considérée comme une réaction de défense, qui immobilise pour un temps, hors de la circulation sanguine, des substances nuisibles par leur excès. Peut-être même, si l'on se reporte aux intéressantes expériences de MM. Lesné et Ch. Richet fils, a-t-elle une action utile en diminuant la toxicité de certains poisons endogènes. Mais s'il est permis de l'envisager comme une arme défensive, il est certain que cette arme peut se retourner — et se retourne souvent — contre l'organisme. En cela elle ne diffère pas d'une série d'autres réactions de défense qui peuvent également devenir une source de dangers.

1. Cette imbibition, qui constitue un œdème latent, histologique, est décrite d'après des constatations microscopiques dans la thèse de M. Læper. Elle correspond à l'état que MM. Widal et Javal, d'après le procédé clinique des pesées, ont appelé par la suite le préœdème.

Cryoscopie des liquides de l'organisme.

(Nos 228, 229, 237, 238, 252, 259, 262, 271, 278, 282, 283, 285, 296 et 298.)

En appliquant la cryoscopie à l'étude des liquides de l'organisme, nous avons pu recueillir certains résultats qui méritent d'être mentionnés.

Nous avons insisté sur les causes d'erreur qu'il importe d'éviter pour la cryoscopie du *sérum sanguin*. Avec M. Laubry, nous avons montré que certaines fautes de technique commises dans la récolte du sang, telles que l'application de ventouses trop chaudes ou humides, ou contenant une trace d'alcool, pouvaient fausser les résultats. Nous avons vu aussi que le sang recueilli simultanément chez le même malade par deux opérateurs différents pouvait présenter quelques différences cryoscopiques. Nous avons fait remarquer que le sérum trouble ou légèrement teinté qu'on obtient chez certains malades, même en l'absence de toute faute de technique, doit peut-être sa concentration élevée à l'exsudation de certaines substances sorties des globules au moment de la coagulation du sang ; car le sérum n'est jamais qu'un produit cadavérique résultant de la mort du sang, et sa concentration ne correspond peut-être pas toujours, à l'état pathologique, à celle qu'avait le plasma dans le sang vivant.

On sait que la concentration du sérum est souvent élevée dans le mal de Bright. Mais, pas plus chez les brightiques que chez les animaux ayant subi la ligature bilatérale du pédicule des reins, l'excès de concentration du sang ne dénote un excès de chlorures dans le sang, car nous avons constaté avec M. Lœper qu'il n'y a pas alors d'hyperchlorémie. La cryoscopie du sérum ne serait donc qu'un procédé infidèle et trompeur pour apprécier la rétention des chlorures (v. p. 26).

D'autre part, nous avons signalé avec M. Lœper des cas d'urémie dans lesquels la concentration du sérum sanguin était normale ou même abaissée, comme l'avaient déjà vu quelques auteurs, et contrairement aux prévisions théoriques (cette anomalie est expliquée p. 24). Nous avons fait des constatations semblables dans l'éclampsie puerpérale. Dans les maladies aiguës, nous avons noté que souvent la concentration est faible à la période d'état et se relève à la convalescence ; cet abaissement de la période d'état a été confirmé ultérieurement pour la fièvre typhoïde par M. Chantemesse.

Comparant la sérosité d'*œdème* au sérum sanguin, nous avons montré que les différences de concentration sont variables et ne sont pas toujours de même sens, de sorte que la cryoscopie seule ne peut éclairer la pathogénie de l'œdème (v. p. 24).

Les recherches auxquelles nous nous sommes livrés avec M. Lœper sur les divers transsudats et exsudats nous ont montré qu'il y a peu de renseignements à demander à la cryoscopie sur la marche et la nature des épanchements. Si la comparaison cryoscopique du sérum et des *liquides pleurétiques* semble indiquer

un certain rapport entre leur concentration relative et l'évolution de la pleurésie, la résorption paraissant plus facile quand la sérosité a une concentration très voisine de celle du sang, ce rapport ne se retrouve nullement pour les autres épanchements pathologiques. Pour l'*ascite*, en particulier, la différence cryoscopique entre le sérum et la sérosité ne donne, à cet égard, aucun indice probant. Le degré de concentration n'est pas non plus en relation avec la nature de l'épanchement.

Le *liquide céphalo-rachidien*, d'après nos recherches avec MM. Lœper et Ch. Laubry, portant sur une centaine de cas, est le plus souvent légèrement hypotonique par rapport au sang, contrairement à l'assertion d'autres auteurs. Il en est de même dans nombre d'affections chroniques des centres nerveux (hydrocéphalie, paralysie générale, tabes, myélites chroniques), dans le zona, dans les névroses, dans l'éclampsie puerpérale. La concentration est habituellement augmentée chez les asystoliques, les urémiques, les diabétiques. Dans les méningites, nous avons constaté de grandes variations, survenant même parfois à très peu de jours d'intervalle chez le même malade, notamment dans les méningites aiguës. Aussi nous a-t-il paru impossible de tirer de la cryoscopie du liquide céphalo-rachidien aucune indication pour le diagnostic différentiel entre la méningite tuberculeuse et les autres méningites, comme MM. Widal, Sicard et Ravaut avaient proposé de le faire. En outre, la comparaison cryoscopique entre le liquide et le sérum sanguin ne nous a pas non plus donné de résultats plus favorables.

Le *liquide amniotique* a présenté une concentration assez fixe aux divers stades de la grossesse.

La cryoscopie du contenu des *kystes ovariques* ne nous a pas semblé pouvoir servir au diagnostic.

Dans le *liquide hydatique*, nous avons obtenu avec MM. Clerc, Laubry et Paisseau une concentration variable (de — 0°49 à — 0°62).

La cryoscopie du *pus* est plus intéressante. En général, la concentration est plus forte dans les suppurations chaudes que dans les suppurations froides [1].

Le *lait*, dont la concentration est très fixe à l'état normal, et ne nous a paru varier ni en raison de la date de la lactation ni du nombre des grossesses antérieures, présente cependant quelques différences pathologiques : nous avons noté, avec M. H. Grenet, que dans les maladies aiguës sa concentration peut s'abaisser pour se relever à la convalescence.

A propos de l'*urine*, nous avons, avec M. Lœper, fait la critique de certaines formules cryoscopiques dont on a fait, suivant des vues théoriques, l'application à la clinique.

Par exemple, le rapport $\frac{\Delta \text{ urine}}{\Delta \text{ sérum}}$ a été proposé pour mesurer la perméabilité

1. Ces recherches, faites avec MM. Lœper et H. Grenet, ont inspiré la thèse de A. Linard : « Cryoscopie du pus », 4 mars 1903, n° 206.

rénale, et sa faible valeur serait un indice d'imperméabilité. Mais nous avons montré que le sérum des urémiques peut avoir une concentration normale ou faible, ce qui entraîne, même dans le cas d'imperméabilité notable, une valeur normale du rapport en question. De plus, la polyurie, diabétique ou autre, peut diminuer la concentration de l'urine et abaisser ce rapport, sans qu'il y ait d'imperméabilité du rein. Inversement, l'oligurie considérable chez des urémiques peut donner lieu à une concentration forte de l'urine qui élève le rapport malgré l'imperméabilité.

Le rapport $\frac{\Delta}{NaCl}$, qui mesure d'après von Koranyi la vitesse de la sécrétion rénale, est influencé dans des proportions considérables par la teneur de l'urine en chlorures. Or, dans les maladies qui s'accompagnent d'une rétention des chlorures suivie de crises chloruriques, les variations que le rapport subit de ce fait ne sont pas toujours en relation avec la vitesse de la sécrétion et de la circulation sanguine du rein. Nous avons montré aussi, avec MM. Laubry et Grenet, que les oscillations de ce rapport, dont MM. Lesné et Ravaut ont proposé la recherche pour apprécier les fluctuations des épanchements pleurétiques, dépendent surtout de la teneur des urines en chlorures et de la rétention de ces substances : il est donc inutile de compliquer cette recherche de mesures cryoscopiques et la seule courbe des chlorures donne des résultats tout aussi démonstratifs.

La rétention des chlorures intervient encore dans les formules ingénieuses proposées par MM. Claude et Balthazard pour analyser la valeur de la sécrétion rénale. Dans les maladies aiguës principalement, la rétention des chlorures donne lieu à des formules semblables à celles de l'insuffisance cardiaque qui n'existe pas le plus souvent, et les crises chloruriques à des formules d'insuffisance rénale, alors que le rein fonctionne pourtant mieux que jamais. Il importe donc de se garder, dans ces cas, d'une interprétation erronée.

En somme, il ne faut pas perdre de vue, quand on applique la cryoscopie à la médecine, que les actes physiologiques s'opèrent dans des conditions beaucoup plus complexes que les expériences du physicien et du chimiste. Les parois perméables de l'organisme ne sont nullement semblables aux membranes inertes, car elles subissent incessamment des modifications, résultant de ce que les éléments vivants dont elles se composent changent de forme, de volume, de constitution, et par suite de qualités physiques. En outre, à l'état variable des membranes s'ajoutent encore les variations qui se produisent d'un moment à l'autre dans le renouvellement des liquides en présence, dans la pression à laquelle ils sont soumis. Trop d'éléments échappant à notre appréciation interviennent donc dans les phénomènes osmotiques de l'organisme pour que la simple évaluation d'une différence cryoscopique puisse fournir la solution des problèmes complexes que soulèvent les échanges nutritifs, l'absorption, la sécrétion et l'exsudation. Voilà

pourquoi, en particulier, les données cryoscopiques ne peuvent expliquer la formation des œdèmes.

III. — FERMENTS DU SANG

Applications cliniques.

(N[os] 188, 191, 198, 233, 254, 276, 280 et 296.)

L'étude des ferments du sang dans les maladies humaines n'avait fait l'objet que d'un petit nombre de recherches. On s'était surtout préoccupé des variations de quelques-uns de ces ferments suivant la nature des maladies et la question était restée exclusivement dans le domaine théorique.

Avec M. Clerc, nous avons montré qu'on pouvait tirer de cette étude quelques données pratiques, que les variations de certains de ces ferments étaient en rapport moins avec la nature des maladies qu'avec leur gravité, et qu'il était possible, dès lors, de les utiliser pour le *pronostic*[1]. C'est là un fait d'autant plus intéressant que jusqu'ici les recherches de laboratoire appliquées à la clinique semblent avoir principalement réservé leurs faveurs au diagnostic.

La LIPASE, découverte par M. Hanriot dans le sérum sanguin en 1896, se prête particulièrement bien à cette recherche. Elle dédouble une matière grasse, la monobutyrine, et cette réaction permet de doser assez facilement l'activité du ferment. — On a beaucoup discuté sur l'action physiologique de cette lipase, mais ces discussions n'ont rien à voir avec le côté clinique de la question, qui a fait l'objet de nos travaux avec M. Clerc.

Ce ferment n'avait pas encore été étudié à l'état pathologique lorsque nous avons publié nos recherches.

Nous avons constaté qu'à l'état physiologique l'activité lipasique du sérum oscille entre 16 et 20. Chez les malades, il y a lieu de distinguer 3 groupes de faits. En premier lieu, dans certains cas, les chiffres trouvés ne s'écartent guère de la moyenne physiologique : le sérum est ortholipasique. En second lieu, le taux de l'activité du ferment peut être supérieur à l'état normal, et dépasser 20 : c'est le sérum hyperlipasique, qu'on observe surtout dans le diabète, alors que l'état général est encore assez bon. Enfin, dans d'autres cas, le sérum est hypolipasique et le pouvoir du ferment tombe au-dessous de 15 : il s'agit de maladies graves le plus souvent, et lorsque l'hypolipasie est très prononcée, que l'activité du ferment tombe au-dessous de 10, la mort survient le plus souvent à brève échéance. Quand

1. Nos recherches sur les ferments du sang ont été développées dans la thèse de A. Clerc : « Contribution à l'étude de quelques ferments solubles du sérum sanguin ». Paris, 6 février 1902, n° 170.

les malades de cette catégorie guérissent, on voit le pouvoir lipasique remonter pendant la convalescence.

Par exemple, dans une même maladie, comme la pleurésie purulente pneumococcique, nous avons vu, chez un premier sujet qui guérit promptement après la pleurotomie, la lipase, tombée à 8, se relever à 14 deux jours après l'opération; par contre, chez un autre malade opéré tardivement et profondément cachectique, la lipase, qui était descendue à 5 1/2, resta au même taux le lendemain, puis remonta peu à peu jusqu'à 11, mais une infection secondaire la fit retomber à 6 1/2 et le sujet succomba.

Les recherches de M. Carrière (de Lille) et de M. Garnier (de Nancy) ont confirmé le sens général de nos résultats et la signification fâcheuse qu'implique une diminution considérable de la lipase.

Cela ne veut pas dire, bien entendu, qu'un taux normal de lipase doive nécessairement préserver de la mort, car la déchéance profonde de l'organisme, qui semble coïncider avec l'abaissement considérable du pouvoir lipasique, manque chez bien des sujets dont un organe essentiel à la vie est gravement atteint et qui meurent de syncope, d'apoplexie, de méningite, etc.

Un autre ferment du sang, l'AMYLASE, avait été étudié dans les maladies par Castellino et Paracca. Nous avons constaté, avec M. Clerc, que son activité s'abaisse comme celle de la lipase dans les états graves et que sa signification pronostique est semblable. Mais sa recherche est moins simple que celle de la lipase. De plus, dans le diabète, à l'encontre de la lipase, il est diminué, comme l'avait déjà signalé M. Lépine.

Enfin, nous avons encore étudié dans l'état morbide le FERMENT ANTIPRÉSURANT décrit dans le sérum normal par M. Briot, et nous avons pu vérifier pour lui la règle que nous avons établie pour les deux précédents, en ce qui concerne le pronostic.

Propriétés générales des ferments du sang.

(Nos 191, 198, 233, 234, 257, 296 et 315.)

Au cours de nos recherches, nous avons pu faire quelques constatations cliniques et expérimentales qui sont sans rapport avec la question du pronostic.

Le régime alimentaire ne paraît pas exercer d'influence sur ces différents ferments; le jeûne donne des résultats contradictoires, mais il ne supprime jamais les ferments. La pilocarpine les augmente en général. L'amylase et le ferment antiprésurant sont renforcés par l'injection des substances sur lesquelles ils agissent.

Dans la vie intra-utérine, l'amylase fait défaut, mais la lipase apparaît quelque temps avant la naissance; elle existe toujours assez notablement dans le sang du cordon, mais son activité reste toujours inférieure à celle du sang maternel.

Les sérosités pathologiques contiennent moins de ferments que le sang. Nous avons trouvé peu de lipase dans le liquide d'œdèmes. de pleurésies, d'ascites; nous n'en avons point constaté dans le liquide céphalo-rachidien, le contenu des kystes hydatiques.

La lipase est détruite à peu près complètement dans le sérum par le chauffage entre 60 degrés et 62 degrés pendant une heure; mais l'addition d'une certaine quantité de sérum frais à ce sérum chauffé régénère en partie la lipase. Ce sérum frais peut provenir indifféremment du même sujet ou d'un autre individu, ou même d'une autre espèce. La régénération du ferment dépend bien plus de l'activité du sérum frais que de l'activité initiale du sérum chauffé.

IV. — MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE

Rôle du colibacille dans l'infection urinaire.

(N° 47.)

A l'époque où nous avons publié nos recherches, l'infection urinaire était attribuée à un bacille spécial, décrit en 1886 par M. Clado, sous le nom de bactérie septique de la vessie, et en 1888 par MM. Albarran et Hallé, sous le nom de bactérie pyogène. Son rôle pathogénique dans les lésions urinaires de l'homme et son action expérimentale avaient été bien établis. M. Albarran notamment, en 1889, avait étudié ses propriétés pathogènes et reproduit, en l'injectant dans l'uretère ligaturé des lapins, une pyélo-néphrite suppurée tout à fait semblable à celle que détermine l'infection urinaire chez l'homme.

Toutefois, on ignorait absolument la provenance de cette bactérie pyogène et son habitat ordinaire en dehors des voies urinaires infectées.

En 1891 (12 décembre), nous avons montré avec M. Jules Renault que ce *bacterium pyogenes* n'est autre que le *bacterium coli commune* ou colibacille. Nous avons fondé notre démonstration 1° sur l'identité des caractères morphologiques, 2° sur l'identité des caractères de culture, et 3° sur l'identité des propriétés pathogènes. En particulier, nous avons reproduit avec le bactérium coli, en l'inoculant dans l'uretère ligaturé, des pyélo-néphrites suppurées identiques à celles obtenues par M. Albarran avec la bactérie pyogène. Il n'y a, d'ailleurs, pas de différence, ni dans la morphologie, ni dans les cultures, ni dans les effets pathogènes, entre les colibacilles des voies urinaires infectées, et ceux provenant de l'intestin.

A la même époque, M. Krogius (d'Helsingfors) a soutenu aussi l'identité de la bactérie pyogène et du colibacille (Société des médecins finlandais, 14 novembre 1891, et *Archives de médecine expérimentale,* janvier 1892), en s'appuyant sur les caractères de culture et sur les lésions produites par l'inoculation dans le péritoine

(il ne manquait à M. Krogius que d'avoir reproduit les lésions de l'appareil urinaire).

La notion nouvelle que nous apportions faisait rentrer l'infection urinaire dans le groupe de plus en plus nombreux des maladies produites par des microbes qui sont en quelque sorte les familiers de l'organisme humain. Elle avait encore pour conséquence d'établir un lien pathogénique entre les infections biliaire et urinaire, dont la clinique avait depuis longtemps indiqué les analogies.

Depuis lors, le nom de bactérie pyogène a disparu de la nomenclature microbienne, et le rôle du colibacille dans la pathogénie de l'infection urinaire est devenu classique.

Infections paratyphoïdiques.

(N[os] 126 et 127.)

Sous le nom d'*infections paratyphoïdiques*, nous avons publié, avec M. Bensaude, en novembre 1896, les deux premières observations d'une maladie qui offrait de grandes analogies cliniques avec la fièvre typhoïde, mais qui était produite par un bacille particulier, fort voisin du bacille d'Eberth, quoique distinct par certains caractères précis.

Dans le premier cas, chez une femme de vingt-quatre ans, nous avons observé de la prostration, de la diarrhée, du tympanisme abdominal, une hémorragie intestinale et de la fièvre. En outre, la maladie se compliqua de phlébite double et de pyurie. Dans le second cas, chez un nourrisson, la maladie s'était traduite par une fièvre continue avec congestion pulmonaire au début, météorisme, taches rosées et formation, dans la période de déclin, d'une arthrite sterno-claviculaire suppurée.

Nous avons retiré de l'urine purulente dans le premier cas, et du pus de l'arthrite dans le second, des bacilles auxquels nous avons donné le nom de *bacilles paratyphiques*.

Ces microbes se distinguent du bacille d'Eberth par leur propriété de faire fermenter certains sucres (glycose, maltose, mannite) avec dégagement gazeux, et par celle de végéter sur les anciennes cultures du bacille d'Eberth. Ils diffèrent du colibacille par l'absence de la fermentation du lactose et de la coagulation du lait, même à l'ébullition. Ils sont très mobiles.

De plus, le sérum typhique agglutine ces bacilles, mais moins régulièrement que le bacille d'Eberth. Le sérum des animaux infectés par ces bacilles les agglutine fortement.

Le séro-diagnostic permet de reconnaître les infections paratyphoïdiques chez l'homme, ainsi que nous l'avons établi dans notre première observation. « Constatant d'abord l'insuccès de la réaction, puis ses irrégularités avec divers échantillons de bacille d'Eberth, nous avons dû éliminer la fièvre typhoïde véritable et

chercher un autre agent infectieux que le bacille d'Eberth ; le bacille paratyphique une fois isolé de l'urine, la réaction du sérum sur ce microbe nous a donné la preuve de son action pathogène. »

Nous n'avons pu préciser l'étiologie de cette infection chez nos malades ; nous avons seulement signalé comme causes possibles l'ingestion d'eau de Seine dans notre premier cas, et des vices d'alimentation dans le second.

Accueillie en France avec une certaine défiance, l'existence de cette maladie nouvelle fut bientôt confirmée par d'autres cas observés à l'étranger. Gwyn (1898) et Cushing (1900) à Baltimore et à New-York, Schottmuller (1900), Kurth, Bruns et Kayser, etc., en Allemagne, en ont rapporté une série d'observations. M. Brion (de Strasbourg), qui a fait une étude approfondie de cette affection et des échantillons microbiens recueillis dans un grand nombre de cas, a d'ailleurs

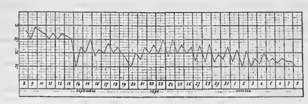


Fig. 9. — Infection paratyphoïdique. Tracé thermométrique.

identifié d'une façon très précise avec ces bacilles ceux que nous avions recueillis chez nos malades.

On sait actuellement que cette affection, à laquelle les auteurs étrangers donnent généralement le nom de *paratyphus* par opposition au « typhus abdominal » (fièvre typhoïde), peut présenter tout le tableau clinique et même les lésions de la fièvre typhoïde légitime.

Le diagnostic avec la fièvre typhoïde se fait par la séro-réaction qui existe à un taux parfois très élevé, et par la présence des bacilles paratyphiques dans le sang, les sécrétions, les fèces des malades. D'autre part, la combinaison de la fièvre typhoïde et de l'infection paratyphoïdique paraît possible, d'après les constatations bactériologiques et la recherche de la séro-réaction, dans les cas observés par Libmann et par de Feyfer et Kayser.

Le bacille de Nocard, agent pathogène de la psittacose, dont nous avions signalé les grandes analogies avec les bacilles paratyphiques, paraît devoir en être séparé.

L'infection paratyphoïdique peut régner sous forme d'épidémies, qui ont été observées à Eibergen (Hollande) par de Feyfer et Kayser, à Saarbrücken par Hunermann, puis par Conradi, von Drigalsky et Jürgens, en Roumanie par Sion et

Negel. On a incriminé comme agent étiologique l'eau de boisson et l'intoxication alimentaire.

Cet ensemble de travaux confirme donc pleinement la légitimité de l'espèce nosologique que nous avons créée ; il justifie l'attribution à cette maladie d'un chapitre spécial de la pathologie infectieuse.

Pluralité microbienne de l'ostéomyélite aiguë.

(Nos 23, 26, 32, 39, 41, 48, 73, 104.)

Au début des études bactériologiques on admettait volontiers que chaque affection microbienne localisée à un même organe ou à un même tissu était produite par un germe unique et spécifique. Puis on reconnut que des germes différents pouvaient produire des lésions analogues. Ainsi dans la pathogénie des arthrites, des broncho-pneumonies, des endocardites infectieuses, etc., la croyance à la pluralité des germes générateurs s'est substituée à l'opinion primitive. L'ostéomyélite ne fait pas exception à cette règle et c'est à cette démonstration que nous avons consacré, avec M. le professeur Lannelongue, une série de travaux.

A l'époque où nos premières recherches ont été publiées, on savait, depuis la découverte du staphylocoque, faite par Pasteur dans le pus d'une ostéomyélite, et depuis les expériences de M. Rodet, que les *staphylocoques*, et particulièrement le staphylocoque doré, provoquent l'ostéomyélite aiguë des adolescents. On croyait, en outre, qu'ils étaient les agents pathogènes exclusifs de cette maladie.

Nous avons montré que d'autres microbes étaient capables de l'engendrer, et nous avons publié les premières observations d'ostéomyélites à *streptocoques* et à *pneumocoques*. De plus, nous avons reproduit les ostéomyélites à streptocoques, en injectant des cultures virulentes de ces microbes dans les veines de lapins en voie de croissance, sans faire de traumatisme osseux.

Envisageant la question à un point de vue très général, nous avons fait voir que l'ostéomyélite aiguë ne formait qu'un chapitre dans l'histoire des lésions infectieuses de la moelle des os, et nous avons indiqué ses connexions pathogéniques avec les lésions ostéo-médullaires de la tuberculose, de la syphilis, de la morve, de la lèpre.

En ce qui concerne l'ostéomyélite aiguë des adolescents, nous avons distingué quatre formes microbiennes dont la fréquence relative est indiquée par la statistique de nos observations personnelles :

Staphylocoque orangé	56
— blanc	11
— orangé et blanc	1
— citrin	1
— orangé et coli-bacille	1
A reporter.	70

Report. . .	70
Streptocoque pyogène	10
— — et stapbylocoque blanc.	1
Pneumocoque	3
Microcoque indéterminé (peut-être pneumocoque) . . .	2
Bacille d'Eberth	4
	90

Nous avons entrepris de rechercher les particularités qui distinguent, sous le rapport des symptômes, du diagnostic et du traitement opératoire, chacune des formes microbiennes de l'ostéomyélite[1].

La forme à bacille d'Eberth nous a paru tout d'abord mériter par son évolution une place à part : elle est habituellement plus lente dans sa marche et tend à la chronicité, quoique, dans certains cas plus rares, elle puisse affecter une allure franchement aiguë. La lésion reste presque toujours circonscrite, prend souvent la forme de périostose et d'hyperostose, et guérit même parfois sans suppuration. Ultérieurement MM. Chantemesse et Widal (1893) ont insisté sur ce caractère torpide et sur la longue persistance de certaines ostéomyélites à bacille d'Eberth.

L'ostéomyélite à pneumocoques frappe souvent les articulations ; elle évolue promptement et n'a pas de tendance à former des séquestres : de sorte que l'incision simple et le drainage peuvent être un mode d'intervention suffisant.

L'ostéomyélite à streptocoques débute d'une façon aiguë; la température présente des oscillations; la suppuration est rapide; la peau est œdémateuse et offre une rougeur d'angioleucite ou d'érysipèle; l'adénite est fréquente. Les décollements épiphysaires et les séquestres semblent plus rares que dans les ostéomyélites à streptocoques, de sorte que la trépanation paraît moins souvent indiquée.

Les circonstances étiologiques présentent aussi des particularités importantes. L'ostéomyélite ébertbienne se rattache toujours à une fièvre typhoïde antérieure, à laquelle elle survit parfois fort longtemps. L'ostéomyélite à pneumocoque peut survenir au cours d'une pneumonie, mais parfois aussi, comme nous en avons donné les premières observations, d'une façon primitive et sans qu'il soit possible d'en déterminer la porte d'entrée. L'ostéomyélite à streptocoques est fréquente chez le nouveau-né, comme d'ailleurs l'ostéomyélite à pneumocoques, et en pareil cas, son origine paraît pouvoir être rattachée à une infection puerpérale de la mère[2].

La prédilection des ostéomyélites à streptocoques et à pneumocoques pour la première enfance est établie par la statistique de nos cas personnels :

1. Ces recherches ont inspiré la thèse de Mirovitch : « Des diverses formes de l'ostéomyélite aiguë, dite infectieuse chez l'homme ». Paris, 1890.

2. Ce fait a inspiré la thèse de Allard. « Des rapports des accidents infectieux du nouveau-né et en particulier de l'ostéomyélite, avec l'infection puerpérale. » Paris, 1890.

10 ostéomyélites à streptocoques :

18 jours	Soit 5 dans le cours de la 1re année
7 semaines	
3 mois 1/2.	
4 mois.	
11 mois.	
15 mois.	Soit 3 de 1 à 5 ans.
4 ans 1/2	
5 ans	
9 ans	Soit 1 de 5 à 11 ans.
13 ans	Soit 1 au-dessus de 10 ans.

3 ostéomyélites à pneumocoques :

4 mois.	Soit 1 dans le cours de la 1re année.
17 mois.	Soit 2 dans le cours de la 2e année.
21 mois	

Depuis nos recherches, la notion de la pluralité microbienne de l'ostéomyélite aiguë est devenue classique.

Ostéomyélite du maxillaire chez le kanguroo.

(N° 89.)

Nous avons étudié, avec M. le professeur Lannelongue, une ostéomyélite du maxillaire inférieur, développée chez un kanguroo du Muséum, et procédant vraisemblablement d'une origine dentaire. Le foyer était infecté par plusieurs organismes. Nous avons trouvé particulièrement un microbe en forme de diplocoque, qui se distingue à la fois du streptocoque et du pneumocoque par ses caractères de cultures.

Ce microbe est pyogène : injecté dans le péritoine à faible dose, il produit la péritonite purulente. Inoculé dans le sang, il détermine une septicémie mortelle, ou, à dose moindre, des foyers de suppuration et notamment des arthrites. Il convient de signaler, au cours de nos expériences, le développement, chez un lapin, d'une monoarthrite radio-carpienne, suivie de paraplégie transitoire et d'amaigrissement considérable, accidents qui se terminèrent par la guérison.

Contrairement à ce que nous avons observé avec le streptocoque pyogène, les injections intra-veineuses de ce microbe ne nous ont jamais donné d'ostéomyélite, même chez les animaux jeunes. C'est seulement en l'inoculant directement dans la moelle osseuse que nous avons pu en provoquer la suppuration.

Infections expérimentales par le proteus vulgaris.

(N° 122.)

Nous avons provoqué expérimentalement, avec M. le professeur Lannelongue, une série de lésions très variées, par l'inoculation d'échantillons virulents de

proteus vulgaris. Il nous a suffi d'employer des doses faibles de cultures, ne dépassant pas celles qu'il est nécessaire d'employer lorsqu'on expérimente avec d'autres microbes dont l'action pathogène est incontestée, comme les staphylocoques, les streptocoques, les colibacilles. Ainsi nous avons pu amener la mort des lapins par septicémie en injectant dans les veines quatre gouttes seulement de bouillon de culture virulent. Par suite, nos expériences démontrent avec évidence le pouvoir pathogène de ce microbe.

Parmi les lésions produites au moyen d'inoculations locales, nous citerons : les phlegmons gangréneux, la péritonite, la pleurésie, l'arthrite suppurée, l'ostéomyélite, la broncho-pneumonie, l'infection urinaire, la suppuration cérébroméningée, enfin l'otite purulente, provoquée par l'inoculation dans la caisse du tympan. Cette dernière lésion mérite une mention spéciale parce que nous avons trouvé le proteus dans le pus de mastoïdites.

Il est à remarquer que le proteus inoculé dans le sang ne produit guère de lésions localisées sous forme de foyers métastatiques, comme en déterminent les staphylocoques et les streptocoques. Dans un seul cas, nous avons observé dans ces conditions une arthrite purulente renfermant le proteus à l'état de pureté, mais l'animal était atteint d'altérations osseuses analogues au rachitisme, et peut-être cette débilité particulière du squelette avait-elle facilité le développement du foyer localisé.

D'autre part, si l'on associe au proteus le streptocoque ou le staphylocoque, en injection intra-veineuse, on voit se former en divers points de l'organisme des lésions localisées (arthrites suppurées, abcès du rein), mais le proteus y fait défaut et le microbe associé s'y rencontre seul. Inversement, si l'on pratique une inoculation locale à la périphérie, dans le genou, par exemple, avec le proteus associé au streptocoque ou au pneumocoque, il arrive que ces derniers passent seuls dans le sang; le proteus n'y pénètre pas, il reste dans la lésion locale et ne tarde pas à y subsister seul. Ce n'est pas que le sang soit un mauvais milieu pour le proteus, car il est propice à sa culture *in vitro*. Mais il est probable que, disséminés dans le sang *in vivo*, les bacilles sont rapidement fixés par les cellules et détruits, car M. Bordet a montré qu'en présence d'un mélange de proteus et de streptocoque les phagocytes absorbent plus facilement le proteus.

Ces résultats expérimentaux s'accordent assez bien avec les enseignements tirés de l'observation chez l'homme. En effet, bien qu'on le trouve à l'état normal dans le tube digestif, ce microbe ne se rencontre guère dans les foyers morbides que lorsque la voie lui a été ouverte par d'autres espèces pathogènes : dans des escarres, par exemple, ou dans des cavités séreuses ou muqueuses, formant une sorte d'abri où il échappe plus aisément que dans l'intimité même des tissus à l'action des moyens de défense de l'organisme et où il peut, en se multipliant, engendrer les produits toxiques qui en font le principal danger.

Etude expérimentale des causes adjuvantes de la tuberculose.

(Nos 195, 212, 226, 229 et 251.)

Nous avons entrepris, avec M. le professeur Lannelongue et M. Gaillard, de soumettre au contrôle de l'expérience l'influence qu'exerce sur le développement de l'infection tuberculeuse une série de conditions adjuvantes dont le rôle est admis d'après le sentiment général des cliniciens.

Le *climat* est un facteur sur lequel l'opinion médicale varie, puisqu'une faveur à peu près égale s'attache, dans la thérapeutique hygiénique de la tuberculose, à des régions élevées et froides, aussi bien qu'à des lieux situés au bord de la mer et jouissant d'une température douce. Nos recherches sur le rôle de ce facteur ont consisté à inoculer une série de cobayes et à les répartir en lots de même poids, puis à placer chacun de ces lots dans des conditions climatériques différentes.

Dans une première expérience, 150 cobayes ont été inoculés en même temps avec la même dose de virus, et répartis en trois lots de 50 : l'un de ces lots a été conservé dans un laboratoire de Paris, un autre a été envoyé à la campagne, et le dernier au bord de la mer. Les conditions d'alimentation étaient aussi semblables que possible. Au bout de dix-huit mois, l'expérience fut arrêtée; or les courbes de la mortalité dans chaque lot se sont montrées peu différentes; toutefois, c'est dans le lot du laboratoire que la mortalité a été la moindre.

Une deuxième expérience, faite dans des conditions analogues, a permis de comparer le séjour au laboratoire avec le séjour dans la montagne, à une altitude de 1.000 mètres. Elle dura quatorze mois et demi. C'est encore au lot du laboratoire qu'est resté l'avantage; toutefois la mortalité pour le lot de la montagne avait été un peu moindre pendant l'été et s'était beaucoup accrue à partir des premiers froids. Il est à remarquer que les lots du laboratoire bénéficiaient d'une égalité de température qui faisait défaut aux autres lots.

Ce résultat nous amena à étudier l'influence des *variations de la température extérieure*.

En comparant la mortalité dans différents lots de cobayes inoculés dans les mêmes conditions et soumis soit à des températures différentes, soit à des changements brusques de température, nous avons constaté que ni le froid modéré, ni les variations légères de température, n'ont d'influence marquée sur l'évolution de la tuberculose. Au contraire, les variations thermiques brusques et considérables, alors même qu'elles sont parfaitement compatibles avec la vie des cobayes sains et qu'elles consistent simplement en des alternatives de température chaude et de température douce, ont précipité d'une façon remarquable la marche de l'infection.

L'*inhalation de poussières*, dont le rôle n'est pas douteux dans l'évolution de la

tuberculose pulmonaire chez l'homme, a hâté aussi d'une façon évidente la mort des cobayes dans nos expériences, faites comme les précédentes en comparant plusieurs lots de cobayes inoculés dans des conditions identiques.

L'influence du *travail musculaire* ressort avec évidence de la comparaison de trois lots de cobayes, comprenant un lot témoin, soumis à une immobilité à peu près complète, et deux lots soumis à des mouvements de rotation dans une roue qui faisait parcourir à ces animaux de 480 à 960 mètres par jour.

La survie du premier lot a été de 405 jours, tandis que les animaux exécutant les mouvements n'ont subsisté que 133 jours.

L'*alimentation insuffisante* exerce aussi, comme le fait est indubitable chez l'homme, une action aggravante très manifeste : tandis qu'un lot de cobayes soumis à une ration normale a duré 405 jours, un autre lot alimenté seulement avec une demi-ration n'a duré que 163 jours.

Enfin l'action combinée du travail musculaire et de l'alimentation insuffisante exerce une influence aggravante plus prononcée que celle de chacun de ces facteurs isolés.

Dans ces expériences, où souvent un nombre considérable d'animaux ont été soumis à des conditions extérieures identiques, nous avons pu constater aussi l'influence des causes internes, c'est-à-dire du *terrain*, qui s'est traduite par des différences très grandes dans l'évolution individuelle de la tuberculose. Ainsi, dans un même lot, la durée de la survie pouvait être très différente, et les lésions pouvaient aussi différer beaucoup comme forme et comme intensité. Quelques cobayes sont même restés indemnes, soit que l'infection ait avorté chez eux, soit qu'elle ait guéri.

Traumatisme et tuberculose.

(Nos 182 et 183.)

Depuis les expériences célèbres de Max Schüller, qui ont consisté à faire des contusions articulaires chez des lapins inoculés de tuberculose, il est admis que le traumatisme peut localiser sur le point où il a porté son action une infection née à distance ou généralisée. Du reste, on ne peut contester que, pour un grand nombre d'infections, l'observation clinique s'est jointe à l'expérimentation pour montrer le bien fondé de cette grande loi de pathogénie générale. Toutefois, si l'on se reporte au travail de l'auteur allemand, on voit que ses expériences ont été faites avec des produits tuberculeux le plus souvent impurs, à une époque (1880) où l'on ignorait encore le véritable agent de la tuberculose ; il est même facile de prouver qu'il a obtenu non pas seulement des arthrites tuberculeuses, mais des arthrites septiques.

Or, en reprenant ces expériences avec des produits purs et en opérant non seulement sur le lapin, mais aussi sur le cobaye qui est plus réceptif à l'égard du bacille tuberculeux, nous avons constaté, avec M. le professeur Lannelongue, que

le résultat est le plus souvent négatif et que les lésions tuberculeuses font généralement défaut dans les articulations contusionnées ou dans les foyers de fractures. Dans les cas positifs, le traumatisme avait été fait en même temps que l'inoculation et celle-ci avait eu lieu dans le sang. Or, d'après nos recherches, le sang n'est pas très souvent virulent chez l'animal tuberculeux, du moins lorsqu'on recueille ce sang, non sur le cadavre d'animaux morts de tuberculose, mais chez des animaux sacrifiés brusquement au cours d'une tuberculose généralisée.

La clinique révèle également que chez les tuberculeux, les luxations, les fractures ne sont presque jamais suivies du développement d'une tuberculose locale. Les fractures, le plus souvent, ne sont même pas retardées dans leur consolidation, et il y a là un contraste assez frappant avec ce que montre la syphilis, maladie dans laquelle il n'est pas sans intérêt d'établir un rapprochement entre la virulence du sang et la difficulté bien connue des fractures à se consolider. On ne voit pas non plus chez les tuberculeux, comme le montre un relevé établi par nous, les injections hypodermiques de médicaments provoquer une tuberculose locale comme elles provoquent des abcès spécifiques chez les sujets atteints d'infections aiguës, telles que la streptococcie, le pneumococcie, la fièvre typhoïde, maladies dans lesquelles la présence des microbes dans le sang est fréquente.

Ainsi la loi de Max Schüller, destinée dans l'esprit de son auteur à expliquer les faits relatifs à la tuberculose, ne trouve que d'une manière exceptionnelle son application à cette maladie. Vraie d'une façon générale et facile à vérifier pour beaucoup d'autres infections, elle a été fondée par l'auteur allemand sur des expériences qui n'étaient point probantes, tant il est vrai qu'une bonne cause n'est pas toujours défendue avec de bonnes raisons.

Immunité des gallinacés contre la tuberculose humaine.

(N° 140.)

On sait que les gallinacés jouissent d'une assez forte immunité contre la tuberculose humaine. L'inoculation des bacilles humains ne provoque chez eux, le plus souvent, que des lésions locales, à la façon des bacilles morts. On pourrait donc croire que les humeurs des gallinacés tuent les bacilles humains. Mais il n'en est rien. En effet, nous avons, avec M. le professeur Lannelongue, comparé la survie des bacilles dans des tubes insérés sous la peau et dont les uns étaient fermés et les autres ouverts, de manière à permettre aux humeurs de baigner les bacilles : or les résultats ont été semblables dans les deux cas. Il en a été, d'ailleurs, à peu près de même pour les bacilles inoculés sous la peau et en contact non seulement avec les humeurs, mais aussi avec les cellules.

Nous avons également constaté que le sang des gallinacés ne renferme pas de substances immunisantes pour le cobaye et qu'il n'en acquiert pas non plus sous l'influence de l'inoculation de la tuberculose humaine.

Associations microbiennes et suppurations tuberculeuses.

(N° 105.)

Bien que la propriété pyogène du bacille tuberculeux fût bien établie, certains auteurs admettaient que, chez l'homme, les abcès tuberculeux étaient souvent l'œuvre de microcoques pyogènes associés au bacille de Koch. Avec M. le professeur Lannelongue, nous avons entrepris une série de recherches sur ce point, en prenant soin de distinguer les foyers ouverts des foyers fermés et en faisant la part, dans les foyers fermés, de ceux qui évoluaient avec des phénomènes d'acuité.

L'étude de 62 cas de suppurations tuberculeuses nous a montré que l'association de microbes pyogènes a été la règle dans les foyers ouverts (5 fois sur 5), et l'exception dans les foyers fermés (6 fois sur 57). Dans ce dernier cas, elle a toujours coïncidé avee des phénomènes d'acuité. Mais l'évolution aiguë existait dans 8 cas où il n'y avait pas de microbes surajoutés.

Ainsi, non seulement *le bacille tuberculeux est pyogène,* mais *il peut engendrer des abcès à marche aiguë.*

Microbiologie du zona.

(Nos 219 et 240.)

Nous avons obtenu avec M. Lœper des cultures microbiennes en ensemençant du liquide céphalo-rachidien provenant de deux malades atteints de zona ; les microbes isolés se rattachaient au groupe du colibacille.

Plus tard, avec MM. Lœper et Laubry, nous avons pu constater aussi la présence de divers types microbiens dans le liquide céphalo-rachidien de neuf malades sur 17 cas de zona examinés. Si dans quelques observations on pourrait songer à une contamination accidentelle du liquide, cette hypothèse ne saurait être admise pour tous les cas, car nous avons pu après centrifugation vérifier la présence des microbes dans le liquide examiné sur lames.

Ces faits conduisent à considérer le zona comme la manifestation d'une méningite atténuée, que des infections diverses peuvent réaliser.

Microbiologie de l'appendicite suppurée.

(N° 136.)

Nous avons examiné, avec M. A. Broca, 20 cas d'appendicite suppurée. La recherche des microbes aérobies dans le pus a fourni les résultats suivants :

Colibacille seul	7	(dont 1 avec perforation).
— avec streptocoque	5	(dont 1 avec perforation).
— avec pneumocoque	1	
— avec staphylocoque blanc	1	(avec perforation).
— avec streptocoque et staphylocoque	1	
— avec saprophytes divers	2	(avec perforation).
Streptocoque et bacille aérogène	1	
Staphylocoque doré	1	
Bacille indéterminé	1	(avec perforation).

A signaler la présence du pneumocoque rencontré à l'état pur dans un cas.

En somme, le colibacille était fréquemment associé à d'autres microbes parmi lesquels dominait le streptocoque.

Ces faits sont de nature à fortifier l'opinion suivant laquelle, dans la péritonite appendiculaire, le colibacille est souvent aidé dans son action par d'autres microbes qu'il ne tarde pas à masquer ou même à faire disparaître.

Pyohémie tétragénique.

(N° 144.)

Les infections tétragéniques sont peu communes chez l'homme. Dans le cas que nous avons observé avec M. Castaigne, des fractures compliquées des deux jambes avaient servi de porte d'entrée à l'infection qui s'était manifestée pendant la vie par une pleurésie purulente et un abcès du cuir chevelu. A l'autopsie, on trouva, en outre, des abcès rénaux et une broncho-pneumonie à tétragènes.

Pleurésie purulente à bacille pyocyanique.

(N° 279.)

Dans un hémothorax traumatique, consécutif à un coup de couteau, et qui était en voie de suppuration, nous avons trouvé, avec M. Lœper, le bacille pyocyanique à l'état de pureté.

Infections humaines par le proteus.

(N° 122.)

Nous avons rencontré, avec M. le professeur Lannelongue, le *proteus vulgaris* dans les lésions de deux méningites putrides consécutives à des escarres sacrées chez des malades atteints de mal de Pott; il y était associé au streptocoque. Deux autres fois, chez des enfants, nous l'avons trouvé dans le pus fétide d'abcès mastoïdiens : il était associé chez l'un des malades à d'autres espèces

Abcès métastatiques provoqués par des injections médicamenteuses.

(N° 170.)

Les injections sous-cutanées de médicaments dans les infections pyogènes sont assez souvent suivies de la formation d'abcès : c'est le principe de la méthode thérapeutique des abcès de fixation. Nous avons observé, avec M. Emile Weil, des abcès de ce genre, contenant le microbe spécifique de l'infection, dans la pneumonie et la fièvre typhoïde, à la suite d'injections hypodermiques de caféine et de bleu de méthylène.

Recherche des microbes dans les kystes congénitaux.

(N° 27.)

Avec M. le professeur Lannelongue, nous avons, par l'étude microbiologique de 10 cas de kystes congénitaux, apporté une contribution à la question controversée de la présence des microbes dans les tissus sains et les tumeurs bénignes. Dans 8 cas de kystes dermoïdes et mucoïdes, les résultats ont été négatifs. Deux kystes à contenu purulent renfermaient des microbes : l'un de ces kystes communiquait avec l'extérieur par une fistule, l'autre présentait la trace d'une fistule cicatrisée.

Ainsi nous n'avons trouvé de microbes que dans les kystes congénitaux ayant été ou étant encore en communication avec le monde extérieur.

Envahissement agonique et cadavérique des organes par les microbes.

(N°s 84 et 96.)

Nous avons étudié, avec M. Phulpin, chez 49 sujets, l'envahissement des organes par les microbes pendant l'agonie et après la mort. Pour cela, nous avons recueilli, à divers intervalles, chez un même sujet, du sang (dans les veines pendant la vie, dans le cœur après la mort) et du suc d'organes, principalement du foie (par ponction), et nous en avons fait des cultures. Nous avons pratiqué ainsi 431 examens microbiologiques, d'où se dégagent les données suivantes.

Les *infections agoniques* sont relativement rares, car 8 fois seulement l'invasion du foie par les microbes a pu être considérée comme un phénomène agonique. Dans 6 autres cas, la présence de microbes dans le foie était due à une infection septicémique qu'on ne pouvait qualifier d'agonique.

Quant à l'*envahissement cadavérique*, sa rapidité dépend d'abord de la *température extérieure* : en effet, dans tous les cas où la température extérieure était au-dessous de 15 degrés, le sang et les parenchymes étaient restés stériles au moment de l'autopsie ; toutes les fois, au contraire, que la température dépassait

22 degrés, le foie et la rate étaient envahis, et même, dans 5 cas sur 8, l'envahissement existait déjà dans les quatorze premières heures après la mort.

La *nature de la maladie* mortelle influence également l'invasion microbienne : celle-ci est accélérée lorsqu'il existe des foyers putrides (gangrène, cancer utérin) ou des lésions cérébrales et protubérantielles donnant lieu dans certaines circonstances à une putréfaction rapide.

L'envahissement est *successif pour les divers organes* : le foie est, en général, atteint avant le cœur, ce qui s'explique par l'origine intestinale des germes envahisseurs. Toutefois le cœur peut être contaminé avant le foie, lorsque des lésions de l'appareil respiratoire permettent le passage des germes des voies aériennes dans l'appareil circulatoire.

Le *pouvoir d'invasion des différents microbes* est variable : le staphylocoque blanc vient au premier rang dans nos recherches ; les bacilles de la putréfaction sont plus tardifs.

Il résulte de notre travail qu'une certaine analogie s'observe entre l'envahissement des cadavres par les microbes et les infections développées à la période agonique.

Stabilité des divers types de staphylocoques.

(N°s 28 et 48.)

Les divers types colorés de staphylocoques sont capables de produire des infections semblables et des lésions identiques. Il nous a paru, dans les expériences que nous avons faites avec M. le professeur Lannelongue, que le staphylocoque doré est en général plus virulent que le staphylocoque blanc. Toutefois, on peut facilement lui faire perdre de sa virulence alors qu'il conserve sa couleur, de sorte que la virulence n'est pas liée à la fonction chromogène.

Certains auteurs ont soutenu que les divers types de staphylocoques n'étaient que des variétés en quelque sorte artificielles et susceptibles de se transformer l'une dans l'autre. Nos expériences nous ont montré, au contraire, la grande stabilité de ces types. S'il est très facile d'obtenir par divers artifices de culture la décoloration des staphylocoques doré et citrin, qui prennent alors sur des milieux appropriés un aspect tout à fait semblable à celui du staphylocoque blanc, cette modification n'est que temporaire et il suffit de faire repasser sur les milieux ordinaires ces microbes décolorés pour qu'ils récupèrent aussitôt leur fonction chromogène et reprennent leur couleur propre.

D'autre part, nous avons essayé de faire des croisements entre les staphylocoques blanc et doré en les ensemençant simultanément dans le même bouillon. Mais jamais nous n'avons pu obtenir ainsi par le réensemencement sur gélose un type intermédiaire tel que le staphylocoque citrin : constamment nous n'avons eu que des cultures panachées qui montraient juxtaposés le staphylocoque blanc et le staphylocoque doré, gardant chacun son individualité propre.

Pluralité des types de colibacilles.

(N°s 50, 60 et 66.)

A la suite de nos premières recherches sur le colibacille urinaire, M. Morelle (de Louvain) (*La Cellule*, janvier 1892) avait assimilé la bactérie pyogène de l'infection urinaire au bacille lactique aérogène, microbe intestinal décrit par Escherich, et M. Reblaub avait émis l'opinion que le colibacille de l'infection urinaire pouvait acquérir quelques propriétés distinctives par son séjour dans l'urine. Nous avons établi, avec M. J. Renault, qu'il y avait, en réalité, plusieurs types de colibacilles urinaires, et que le bacille lactique aérogène correspondait à l'un de ces types. Il présente, d'ailleurs, lui-même deux variétés, dont l'une (variété transparente), que l'on peut facilement obtenir par un artifice de culture, ne diffère pas sensiblement du colibacille typique.

Nous avons décrit cinq types principaux de colibacilles urinaires, dont les caractères différentiels doivent être cherchés non pas seulement dans la morphologie et l'aspect des cultures, mais surtout dans certaines propriétés biologiques d'une appréciation plus délicate, telles que la formation d'indol, la fermentation des sucres, les qualités palintrophiques.

Certains de ces types sont intermédiaires entre le colibacille proprement dit et le bacille d'Eberth.

La pluralité des types de colibacilles a été confirmée par les recherches ultérieures de MM. Gilbert et Lion (*Soc. de Biologie*, 18 mars 1893), qui les ont étudiés sur des échantillons de provenance fécale et qui ont créé pour les désigner le terme de paracolibacilles.

Biochimie des microbes.

(N°s 59, 60, 66, 122 et 176.)

Colibacilles. — Les différents types de colibacilles que nous avons retirés, avec M. J. Renault, des voies urinaires infectées possèdent des propriétés biochimiques distinctes qui nous ont servi à les séparer. Ce sont notamment la propriété *indoligène* et l'action fermentative sur les *sucres*. L'un d'eux, par exemple, fait de l'indol et fait fermenter la lactose; un autre ne fait pas d'indol, mais fait fermenter la lactose ; un autre ne fait pas d'indol et ne fait que peu fermenter la lactose.

La coagulation du *lait*, qui est un caractère important des colibacilles, proposé par MM. Chantemesse et Widal comme différentiel du bacille d'Eberth, est due, ainsi que nous l'avons montré, à l'acidification produite par ces microbes. La facilité plus ou moins grande de la coagulation est proportionnelle à l'acidité produite. Parmi les types de colibacilles, il en est qui ne coagulent pas le lait, se

comportant en cela comme le bacille d'Eberth ; toutefois, nous avons fait voir que si la coagulation n'a pas lieu à la température de l'étuve, elle se produit aussitôt lorsqu'on porte le lait à l'ébullition. Quant au bacille d'Eberth, il acidifie le lait, mais très faiblement, et d'une façon insuffisante pour que la coagulation ait lieu, même à l'ébullition. C'est là un nouveau caractère différentiel entre le bacille d'Eberth et les échantillons de colibacilles qui en sont fort voisins.

On sait que la décomposition ammoniacale des urines est produite par une fermentation microbienne qui peut s'exercer dans l'intérieur même de la vessie. Elle se fait aux dépens de l'urée. Or, la propriété de décomposer l'*urée*, mise hors de doute pour certains microbes, a été discutée pour le colibacille. Les recherches que nous avons faites avec M. Jules Renault nous ont montré que l'urée n'est pas un aliment pour les colibacilles. Elle n'est point décomposée par eux, et même elle nuit à leur développement. Ainsi, ajoutée dans la proportion de 3 p. 100 aux bouillons de culture, elle supprime la propriété indoligène ; à 5 p. 100, elle empêche la culture.

Ce rôle de l'urée, défavorable au développement des colibacilles, peut être rapproché du rôle analogue qui a été attribué à d'autres produits de sécrétion (mucus, larmes, bile, salive) et qui concourt, pour une part, avec certaines dispositions anatomiques des voies d'excrétion et avec l'action mécanique du liquide sécrété, à la défense des appareils glandulaires contre les microbes.

Proteus. — Nous avons constaté, avec M. le professeur Lannelongue, que le *proteus vulgaris*, ensemencé dans le sang, s'y développe bien, en liquéfiant le caillot, d'autant plus vite que l'accès de l'air y est plus facile. Il y dégage de l'hydrogène sulfuré, comme il fait en général dans les milieux albumineux. Il ne modifie pas la réaction spectroscopique de l'oxyhémoglobine (1).

Tétragènes et staphylocoques. — L'étude comparative que nous avons faite avec M. Gaillard de deux échantillons de tétragènes provenant d'infections humaines et possédant les attributs du tétragène septique et du tétragène doré nous a montré qu'ils différaient notablement par leurs caractères biochimiques. Ensemencés dans le sang, ils agissent différemment sur le caillot et sur l'hémoglobine. Dans le lait, ils produisent, par destruction du sucre de lait, une acidité différente, qui pour le premier ne suffit pas à produire la coagulation de la caséine même à l'ébullition, et qui produit ce résultat pour le second. L'action sur les hydrates de carbone montre aussi des différences notables en ce qui concerne la formation des acides, des alcools et des aldéhydes.

Le réensemencement sur les anciennes cultures permet également de séparer ces deux types microbiens : le type blanc pousse sur les vieilles cultures du type doré, mais ce dernier ne pousse pas sur celles du premier.

1. Ces recherches ont été le point de départ de la thèse L. Gaillard : « Contribution à l'étude chimique du groupe Proteus. » Paris, 1897.

En somme, entre ces deux types de tétragène existent des caractères presque aussi tranchés qu'entre chacun d'eux et un staphylocoque pris comme terme de comparaison.

Action réductrice des microbes sur le bleu de méthylène.

(N° 153.)

Les microbes réduisent le bleu de méthylène et le transforment en un dérivé incolore. Mais ce dérivé est peu stable et se transforme de nouveau en substance colorée par la simple agitation avec l'air. L'agitation dans l'azote laisse la culture incolore. C'est donc bien l'action de l'oxygène qui produit la régénération du bleu.

Ce dérivé incolore se forme dans les urines en fermentation. Mais il diffère du chromogène produit dans l'organisme vivant et éliminé par le rein, qui est plus fixe et ne peut être transformé en substance colorée par le simple contact de l'oxygène.

Propriétés palintrophiques des cultures microbiennes.

(Nos 60, 66, 126, 139, 145 et 176.)

Les microbes sont incapables de végéter à nouveau sur les milieux où ils se sont une première fois développés : observé par MM. Chantemesse et Widal pour le bacille d'Eberth, ce fait paraît être assez général. Mais ces milieux devenus impropres à la culture du microbe qui a végété sur eux peuvent encore permettre le développement de certains autres microbes extrêmement voisins du précédent et par cela même difficiles à distinguer de lui. Ce fait intéressant a été reconnu par M. Wurtz qui en a fait la base d'un procédé de différenciation entre le bacille d'Eberth et le colibacille.

Avec M. Jules Renault, nous avons appliqué ce moyen de diagnostic aux divers types de colibacille, qu'il nous a permis de séparer les uns des autres. Nous avons appelé propriété palintrophique cette propriété nutritive que possèdent les vieilles cultures à l'égard des autres microbes. En multipliant les réensemencements, on constate que cette propriété, positive pour certains types, est négative pour d'autres, réciproque pour quelques-uns, et le rapprochement de tous ces résultats permet de faire une distinction assez précise.

Avec M. Bensaude, nous avons fait de nouvelles applications de ce procédé pour distinguer le bacille d'Eberth des bacilles paratyphiques, le vibrion cholérique du vibrion de Finkler.

Avec M. L. Gaillard nous l'avons aussi utilisé pour séparer deux types de tétragène.

Pus stérile.

(Nos 76 et 98.)

La stérilité du pus, c'est-à-dire l'absence de microbes susceptibles de végéter sur les milieux de culture et de se développer par inoculation, s'observe dans certaines suppurations lentes et a été particulièrement signalée dans les abcès du foie. Plusieurs hypothèses ont été émises à ce sujet : la stérilité pourrait n'être qu'apparente, le parasite pyogène n'étant pas cultivable sur les milieux usuels ni inoculable aux animaux de laboratoire; ou bien les microbes auraient été détruits par une action bactéricide de l'exsudat; ou bien ils se seraient éteints par suite de l'épuisement du milieu nutritif.

En étudiant avec M. Phulpin du pus stérile provenant d'un abcès du foie d'origine calculeuse, nous avons constaté que le foie avait présenté un retard exceptionnel à l'envahissement cadavérique des microbes, comme s'il avait contenu à l'état vivant une substance antiseptique qui se fût détruite peu à peu après la mort. De plus, ce pus stérile contenait néanmoins des matériaux nutritifs, car il a pu servir de milieu de culture à des bactéries de putréfaction. Dans un autre cas d'abcès du foie, d'origine dysentérique, nous avons aussi constaté que le pus stérile ne se prêtait pas au développement du colibacille, mais permettait la végétation du staphylocoque.

Rôle antiseptique du suc gastrique.

(N° 121.)

Etudiant, avec M. Jules Renault, la microbiologie du contenu stomacal, nous avons constaté que le suc gastrique s'oppose à la culture des microbes, non pas seulement à cause de l'insuffisance des matériaux nutritifs qu'il renferme, mais en vertu d'une action empêchante particulière : car les microhes n'y cultivent pas non plus quand on l'additionne de substances nutritives.

Le suc gastrique détruit en quatre heures la vitalité du colibacille, du bacille d'Eberth, d'autres microbes encore. Une levure rose s'est montrée bien plus résistante.

Nous avons constaté aussi que le liquide de stase, dans le cas de cancer, peut être fort peu toxique.

Action des rayons de Röntgen sur les cultures microbiennes.

(N° 134.)

Nous n'avons obtenu, avec M. le professeur Lannelongue, que des résultats négatifs en essayant l'action des rayons X sur le développement de certains

microbes pathogènes : staphylocoque, colibacille, proteus, bacille pyocyanique. Les cultures n'ont été nullement entravées par les rayons de Röntgen.

La virulence des cultures n'a pas subi non plus d'atténuation.

Dangers de la tuberculine de Koch.

(N° 38.)

Le traitement des tuberculoses chirurgicales chez les enfants par la première tuberculine de Koch, essayé avec M. le professeur Lannelongue, nous a conduits à formuler des conclusions absolument défavorables à la méthode.

Aux résultats signalés par nos devanciers, nous avons ajouté un fait que les conditions particulières de nos recherches nous ont permis d'observer : c'est l'influence fâcheuse du traitement sur la croissance des jeunes sujets. Non seulement le poids des enfants a cessé de s'accroître pendant le traitement, mais la diminution est allée dans un cas jusqu'au 15e du poids en dix jours.

Agglutination des microbes. Sérodiagnostic.

Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde.

(Nos 113, 115 et 137.)

Après que M. Widal eut appliqué à la clinique le phénomène de l'agglutination des microbes et fait connaître la méthode du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde, nous avons été des premiers à publier des observations qui en confirmaient l'utilité. Nous avons cité notamment un cas débutant par une angine et un autre survenu chez un vieillard, c'est-à-dire à un âge où ce diagnostic est toujours délicat. La ponction de la rate, qui avait décelé chez ces malades la présence du bacille d'Eberth, prouvait qu'il s'agissait incontestablement de fièvre typhoïde et démontrait par suite la valeur de la séro-réaction.

Plus tard nous avons également fait voir l'utilité de la réaction agglutinante dans les typhoïdettes de très courte durée, alors que les malades ne sont observés que pendant la défervescence. Nous avons aussi montré que sa persistance permet d'établir le diagnostic rétrospectif de la maladie lorsqu'on est en présence d'une complication tardive, telle que l'ostéomyélite.

Mais c'est surtout la précocité de l'apparition de la propriété agglutinante qui en fait l'intérêt pratique. Or nos recherches sur ce point nous ont montré que, sur dix-huit cas dans lesquels nous avons assisté à cette apparition, douze fois elle avait eu lieu avant le huitième jour de la maladie. Il est, par contre, des cas où la séro-réaction est retardée : chez deux malades nous ne l'avons vue apparaître qu'après le dix-huitième jour une fois et au vingtième jour l'autre fois, et encore à un taux très faible (1/20) (fig. 9).

Sérodiagnostic du choléra.

(Nos 118 et 139.)

Nous avons appliqué, avec M. Bensaude, la méthode du sérodiagnostic au choléra asiatique chez l'homme. On connaissait bien la réaction agglutinante chez les animaux vaccinés, mais on ne l'avait pas encore étudiée chez l'homme cholérique lorsque nous avons fait nos recherches sur le sang provenant de quatorze malades atteints par une épidémie qui régnait alors en Égypte.

Pour ces recherches, nous avons dû modifier quelque peu la technique couramment usitée pour le bacille d'Eberth, et opérer non avec des bouillons de

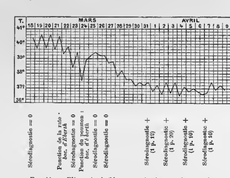


Fig. 10. — Fièvre typhoïde avec sérodiagnostic retardé.

La séro-réaction n'apparaît que dans la convalescence et à un taux très-faible.

culture, mais avec des émulsions de cultures développées sur gélose et très jeunes.

Nous avons établi que la séro-réaction existe chez les cholériques à la période d'état et dans la convalescence de la maladie. Il est donc permis d'espérer qu'elle pourrait aider à reconnaître la nature d'une épidémie suspecte et éclairer la question si épineuse des rapports du choléra nostras et du choléra indien.

Sérodiagnostic des infections paratyphoïdiques.

(Nos 126, 127 et 145.)

Lorsque nous avons, avec M. Bensaude, publié les premiers cas d'infections paratyphoïdiques, nous avons utilisé le séro-diagnostic pour établir qu'il s'agissait bien d'une maladie spéciale. En effet, la présence chez le malade de la propriété

agglutinante à l'égard des bacilles paratyphiques démontrait que ces microbes étaient bien les agents de la maladie. D'autre part, l'absence ou les irrégularités de l'agglutination des bacilles d'Eberth par le sérum permettaient de distinguer cette affection de la fièvre typhoïde.

Par la suite, les procédés de mesure du pouvoir agglutinant ont rendu cette distinction encore plus rigoureuse et confirmé l'autonomie des infections paratyphoïdiques.

Séro-réaction dans l'infection pyocyanique chez l'homme.

(N° 279.)

C'est sur le bacille pyocyanique que le phénomène de l'agglutination des microbes a été vu pour la première fois par MM. Charrin et Roger. Expérimentalement la séro-réaction avait été de nouveau étudiée par M. Gheorghiewsky. Mais elle n'avait pas encore été signalée chez l'homme atteint d'infection pyocyanique lorsque nous avons publié nos recherches avec MM. Lœper et H. Grenet.

Nous avons trouvé chez nos malades un pouvoir agglutinant de 1 p. 40 à 1 p. 100. Mais nous avons fait remarquer que la séro-réaction manque souvent, alors même qu'il existe une plaie donnant du pus bleu, car en pareil cas l'infection peut rester limitée au pansement et à la surface de la plaie sans pénétrer dans l'organisme.

Agglutination du proteus.

(N° 122.)

Avec M. le professeur Lannelongue, nous avons montré que le sérum des animaux infectés par le *proteus* possède la propriété agglutinante.

Agglutination de divers microbes.

(N°s 126, 127 et 145.)

Avec M. Bensaude, nous avons recherché la séro-réaction dans diverses infections soit chez l'homme, soit chez les animaux.

Chez des malades atteints de psittacose, nous avons constaté l'absence de cette réaction, fait confirmé ensuite par MM. Gilbert et Fournier, Sicard, et auquel M. Ch. Nicolle n'a trouvé plus tard que deux exceptions, avec un taux d'agglutination assez faible, d'ailleurs. Mais l'expérimentation chez les animaux nous a permis, au contraire, d'obtenir la séro-réaction à un haut degré.

Nous avons eu des résultats inconstants dans les infections par les streptocoques chez l'homme. Les infections staphylococciques, le charbon, le tétanos nous ont donné des résultats négatifs.

Propriétés générales des agglutinines.

(Nos 115, 119, 122, 126, 127, 128, 135, 139 et 145.)

Au cours de nos recherches sur le séro-diagnostic, nous avons établi, avec M Bensaude, un certain nombre de faits concernant l'histoire générale des agglutinines.

Nous avons montré que la propriété agglutinante résiste à l'action prolongée de la *lumière*, que si elle est détruite par la *chaleur* dans le sérum à la température de coagulation des albumines, elle persiste au delà dans le lait, dont la caséine n'est pas coagulée à cette température. Nous avons montré aussi sa résistance à la *putréfaction*.

Nous avons établi l'*absence de parallélisme entre le pouvoir agglutinant et le pouvoir immunisant.*

Contrairement à l'opinion alors admise, nous avons prouvé que la propriété agglutinante du sang et des humeurs *ne réside pas dans les leucocytes*. En opérant sur du sang rendu incoagulable par l'extrait de sangsue (qui n'altère pas les globules), nous avons obtenu, après centrifugation, du plasma privé de globules et doué du pouvoir agglutinant. De plus, les leucocytes recueillis par filtration sur de la ouate et débarrassés de toute trace de plasma agglutinant par lavage au sérum inactif, sont incapables de communiquer à ce dernier sérum aucun pouvoir agglutinatif, bien qu'ils conservent leurs propriétés vitales et la faculté d'englober des corps étrangers.

Nous avons conclu de ces expériences que le passage de la propriété agglutinante dans les différentes humeurs devait être rattaché non à la présence des leucocytes, mais aux phénomènes de la diffusion qui s'opère à travers les membranes vivantes, notamment en ce qui concerne les substances albuminoïdes.

La *répartition des agglutinines dans les humeurs* a fait l'objet de nos recherches.

Nous avons montré que la propriété agglutinante fait défaut dans la salive, le suc gastrique, le mucus bronchique. Nous avons publié le premier cas démontrant, chez une nourrice, son passage dans le lait.

Nos recherches expérimentales ont confirmé les faits cliniques observés par d'autres auteurs et d'où résulte l'*inconstance de la transmission de la mère au fœtus.* Dans les cas positifs, le placenta retient une partie du pouvoir agglutinant, et il nous a paru que l'intensité du pouvoir agglutinant dans le sang maternel était l'une des raisons de sa transmission au fœtus.

Tous les modes d'inoculation peuvent donner lieu à la *formation de l'agglutinine;* dans les cavités muqueuses, cependant, s'il n'y a pas de lésions et si le microbe reste à la surface interne de l'organisme sans pénétrer dans les tissus, l'agglutinine ne se produit pas : ainsi nous avons eu des résultats négatifs en faisant ingérer à des cobayes des cultures qui ne provoquaient aucun trouble, et

nous avons obtenu, au contraire, des résultats positifs en injectant ces cultures dans la vessie et en liant la verge.

Nous avons établi qu'après l'inoculation chez les animaux, la propriété agglutinante apparaît dans le sang au bout du troisième ou quatrième jour. Elle ne se montre pas auparavant au point d'inoculation. C'est le sang qui la répand en proportions variables dans les différentes humeurs; c'est aussi dans le sang qu'elle paraît persister le plus longtemps.

Il y a toutefois quelques exceptions à cette règle, et nous avons nous-même rapporté un cas de pleurésie typhoïdique dans lequel le liquide pleural était plus fortement agglutinant que le sang.

On a pensé que la présence du bacille spécifique dans un exsudat pouvait le priver du pouvoir agglutinant : il n'en est rien, car, dans ce dernier cas, le bacille d'Eberth existait dans l'épanchement pleurétique.

Deux faits d'un certain intérêt théorique et qui ne sont pas non plus dénués d'importance pratique, tant pour le séro-diagnostic des maladies que pour celui des microbes, ont attiré notre attention : d'une part, l'*aptitude inégale des divers échantillons d'une même espèce microbienne à subir l'agglutination;* d'autre part, l'*aptitude d'un sérum agglutinant à influencer des microbes d'espèce voisine.*

Avec M. Bensaude, nous avons montré que les divers échantillons de bacille d'Eberth ne sont pas tous également agglutinables et qu'il importe, par suite, pour la pratique du séro-diagnostic, de choisir un échantillon éprouvé.

Ce fait, contesté à l'origine, a été confirmé depuis par de nombreux auteurs et M. Chantemesse a même rencontré des échantillons complètement dépouillés de la propriété d'être agglutinés. Avec M. le professeur Lannelongue, nous avons trouvé aussi des différences encore plus grandes dans les échantillons de *proteus vulgaris*. Nous en avons vu aussi, avec M. Bensaude, pour le colibacille et d'autres microbes. C'est donc un fait très général.

Quant à l'agglutination de microbes voisins par un même sérum, nous l'avons mise en évidence dans l'infection par les bacilles paratyphiques : le sérum peut alors agglutiner non seulement le bacille qui a provoqué la maladie, mais encore le bacille d'Eberth qui en est très voisin. MM. Gilbert et Fournier avaient déjà constaté, d'ailleurs, que le sérum des typhiques agglutinait le bacille de la psittacose. Sans doute, comme l'ont fait justement observer MM. Widal et Sicard, le taux de l'agglutination est alors très différent et la mesure du pouvoir agglutinant permet d'éviter la confusion pour le diagnostic de la fièvre typhoïde. Mais le fait n'en a pas moins un intérêt théorique. Il se vérifie d'ailleurs pour d'autres microbes. Avec M. le professeur Lannelongue, nous avons montré que chez les animaux inoculés avec le proteus, on peut, en renforçant la propriété agglutinante, rendre le sérum actif pour des échantillons qui lui étaient primitivement insensibles. Nous avons observé aussi des faits du même genre, avec M. Bensaude, pour le colibacille.

Depuis, ces faits ont été vérifiés par d'autres auteurs, notamment en Allemagne pour l'infection paratyphoïdique, dans laquelle le sérum peut agglutiner assez fortement le bacille d'Eberth, quoique à un taux beaucoup moindre que le bacille paratyphique. C'est ce que les auteurs allemands appellent l'« agglutination de groupe » (Gruppenagglutination).

La portée théorique de cette notion s'est trouvée accrue plus tard par l'étude des lysines et précipitines : MM. Bordet et Gengou ont constaté que l'influence sensibilisatrice du sérum typhique s'exerce aussi, à un faible degré, sur le colibacille, qui fait partie du même groupe naturel que le bacille d'Eberth. De même encore, le sérum précipitant agit non seulement sur celui de l'espèce animale qui l'a fourni, mais aussi sur celui des espèces voisines : par exemple, la précipitine active pour le sang humain l'est aussi pour le sang de singe.

Tous ces faits montrent, en somme, qu'il y a des échelons dans la spécificité, que là comme ailleurs la nature procède par transitions graduelles, et que ce qui caractérise la *spécificité* de ces réactions diverses, c'est, comme nous l'avons dit à l'origine pour l'agglutination, le *degré* de leur sensibilité.

Intoxication hydatique.

(Nos 13, 79 et 271.)

Lorsque notre maître M. le professeur Debove eut montré que le liquide hydatique possédait des propriétés toxiques et que sa résorption pouvait engendrer divers accidents, notamment l'urticaire que l'on voit parfois apparaître après la ponction de ces tumeurs, nous avons fait une étude d'ensemble de ces différents accidents et nous avons recherché dans quelle mesure ils pouvaient être rattachés à une origine toxique.

Nous avons passé en revue non seulement les cas d'urticaire, mais encore les faits, moins bien connus à cette époque, dans lesquels la rupture ou la ponction d'un kyste hydatique avait été suivie, avec ou sans coïncidence d'urticaire, de fièvre, de dyspnée, de nausées, de vomissements, d'état syncopal, de collapsus, de mort même. Après discussion des observations publiées, nous avons rapporté tous ces accidents à l'absorption du liquide hydatique et de ses produits toxiques. Nous avons fondé cette interprétation sur la production expérimentale d'urticaire, réalisée chez l'homme par M. Debove, au moyen de l'injection sous-cutanée de ce liquide. Nous l'avons appuyée aussi sur les observations montrant que l'introduction accidentelle de ce liquide dans le sang a eu pour conséquence l'urticaire généralisée ou la mort rapide. Enfin nous avons encore cité en sa faveur des recherches en partie inédites, obligeamment communiquées par MM. Mourson et Schlagdenhauffen, et révélant la présence de poisons comparables aux ptomaïnes dans le liquide des kystes hydatiques, à certaines périodes de l'évolution du parasite.

Depuis la publication de ce travail, la théorie de l'intoxication hydatique a été adoptée dans les ouvrages classiques. Elle a reçu des confirmations nouvelles des recherches chimiques de différents auteurs (Viron, Boinet et Chazoulière, etc.), et d'un certain nombre d'observations cliniques.

Récemment, nous avons mentionné l'existence d'un certain degré d'éosinophilie chez les sujets porteurs de kystes hydatiques et nous avons rapproché cette modification sanguine, qu'on observe également dans d'autres affections vermineuses, des éosinophilies toxiques.

La résorption interne de liquide hydatique n'est pas la seule condition propre à faire apparaître les accidents toxiques : nous avons rapporté un fait curieux d'intoxication survenue simultanément chez trois personnes, à la suite du contact et de la manipulation de produits hydatiques pendant une autopsie.

Dans notre premier travail, se trouve indiqué le rôle que joue la susceptibilité individuelle des sujets à l'égard des poisons hydatiques, rôle qui a été bien mis en relief par une observation ultérieure de M. Chauffard.

Nous avons également montré l'influence du système nerveux dans la localisation de l'exanthème hydatique.

Un fait encore peu connu et digne d'intérêt, que nous avons relevé, est une sorte d'immunité relative et temporaire conférée par une première atteinte d'urticaire hydatique : nous l'avons comparée aux vaccinations par les produits solubles des microbes.

Enfin, nous avons tiré de nos recherches une conclusion thérapeutique : c'est que les ponctions purement exploratrices des kystes hydatiques exposent à de réels dangers.

DEUXIÈME PARTIE

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE GÉNÉRALE

Kystes congénitaux.

(Nos 5, 58, 61, 94.)

Lorsque nous avons publié, avec M. le professeur Lannelongue, notre *Traité des kystes congénitaux* (1886), ces tumeurs n'avaient encore fait l'objet d'aucun travail d'ensemble, et il n'en existait même pas une classification méthodique.

La description que nous en avons faite est fondée sur 90 observations personnelles ainsi que sur un millier de faits recueillis dans la littérature et dont nous avons donné l'indication bibliographique et l'analyse. Ces nombreux documents ont été mis largement à profit par tous les auteurs qui ont écrit depuis sur les kystes congénitaux et sur les malformations présentant avec eux certaines affinités.

Nous avons cherché la base de la classification des kystes congénitaux dans l'étude de leur structure et de leurs connexions, et non dans le simple examen des apparences morphologiques dont s'étaient trop souvent contentés nombre d'observateurs, plus préoccupés de trouver dans ces productions des vestiges de parties fœtales et d'organes déterminés que d'en reconnaître la structure et la valeur histologique. Nous avons été ainsi amenés à distinguer trois sortes de kystes congénitaux : dermoïdes, mucoïdes et séreux.

Les KYSTES DERMOÏDES, auxquels est consacrée la première partie du volume, sont l'objet d'une description régionale qui n'avait jamais été faite. La discussion des théories pathogéniques nous a conduits à adopter la *théorie de l'enclavement*, formulée pour la première fois par Verneuil en 1852 à propos des kystes du sourcil, et qui consiste à faire dériver les kystes en question de germes ectodermiques, restés enclavés au sein d'autres tissus et aptes à former par leur développement ultérieur une paroi dermoïde. Il y a donc, dans la genèse de la cavité kystique, deux éléments successifs : d'abord une anomalie tératologique, un accident du développement qui détermine l'enclavement, puis un phénomène évolutif qui

provoque la prolifération du germe enclavé et aboutit à sa transformation kystique.

Nous avons appliqué cette théorie de l'enclavement non seulement aux kystes simples, mais aux kystes complexes dans lesquels on trouve, à côté de cavités dermoïdes, divers tissus, et enfin aux kystes qui renferment des parties fœtales avec un élément dermoïde plus ou moins important. Dans ces deux derniers groupes de faits qui, au premier abord, semblent comporter des difficultés considérables d'interprétation, la genèse des tumeurs est due à un trouble plus profond, qui s'étend non seulement au feuillet ectodermique, mais en même temps et dans une mesure variable à d'autres parties de l'embryon. Le kyste dermoïde peut alors ne plus représenter qu'un élément accessoire dans l'ensemble de la malformation

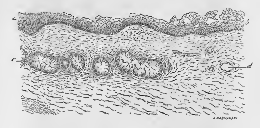


Fig. 11. — Kyste dermo-mucoïde dans une tumeur congénitale de la région sacro-coccygienne. a, épithélium cylindrique vibratile b, épithélium pavimenteux stratifié. c, coupe d'une glande muqueuse. d, vaisseau.

tératologique, et, dans le cas de monstre double ou d'inclusion fœtale, l'élément principal est constitué par un double centre de développement, auquel se surajoute la formation kystique.

On a pu, depuis la publication de cet ouvrage, apporter, grâce aux progrès de l'embryologie, quelques modifications au mécanisme pathogénique de certains de ces kystes et faire intervenir notamment des données nouvelles concernant l'appareil branchial, les formations thyroïdiennes et thymiques; mais ces modifications laissent subsister le fond même de la théorie que nous en avons donnée.

Nous avons constitué de toutes pièces la classe des kystes mucoïdes qui ne figurait nulle part dans les traités didactiques et qui fait l'objet de la seconde partie de l'ouvrage. La structure de la paroi kystique est ici celle d'une muqueuse et les produits contenus dans la cavité dérivent des glandes muqueuses ou de l'épithélium de revêtement.

La pathogénie de ces kystes est identique à celle des kystes dermoïdes, avec lesquels ils présentent une parenté fort étroite. Il est d'ailleurs des cas où les cavités mucoïdes sont associées aux cavités dermoïdes, et il peut même arriver

que, le trouble tératologique ayant intéressé les zones frontières du revêtement muqueux et du revêtement cutané, la paroi kystique présente en une de ses parties la structure mucoïde et en une autre la structure dermoïde (kystes muco-dermoïdes), de sorte qu'on peut voir, comme sur certains orifices naturels, le point de passage entre les deux types de structure (fig. 11).

La troisième partie comprend l'histoire des KYSTES SÉREUX CONGÉNITAUX. Elle renferme la première étude d'ensemble qui en ait été faite en France, où l'on ne



Fig. 12. — Kyste séreux congénital du bras.

a, coupe d'une cavité kystique. *b*, fibres musculaires lisses disséminées dans le stroma entre deux loges et vues dans le sens de la longueur. *c*, coupe transversale de ces fibres.

connaissait guère que ceux du cou. Or on en peut observer dans toutes les régions du corps.

Nous avons rejeté la classification qui en avait été donnée en kystes simples et kystes composés, car la plupart des kystes prétendus simples comprennent en réalité des loges ou logettes multiples, et présentent soit des brides, soit des prolongements creusés de cavités plus ou moins fines. Ces prolongements s'insinuent dans les interstices musculaires, se déploient le long des gaines vasculaires, pénètrent dans les glandes dont ils dissocient les lobules, et vont adhérer dans la profondeur à divers organes importants, constituant ainsi la difficulté la plus sérieuse et le principal danger de leur extirpation complète.

Contrairement aux kystes dermoïdes et mucoïdes, les kystes séreux congénitaux s'accroissent bien moins par distension et agrandissement de leurs cavités

que par la formation de loges nouvelles et de prolongements dans les parties voisines, ainsi que par la prolifération de leur stroma conjonctif.

Ces tumeurs n'avaient pas encore été en France l'objet d'une étude histologique. Nous avons pu ajouter aux descriptions microscopiques, encore peu nombreuses, tracées par les auteurs étrangers, quelques détails nouveaux, notamment la présence de fibres musculaires lisses dans la paroi de certaines cavités kystiques, notion qui fournit des données importantes pour la pathogénie.

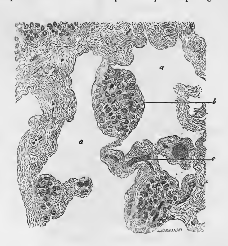


Fig. 13. — Kyste séreux congénital ayant envahi la parotide.

a, a, grandes cavités kystiques. b, lobule glandulaire isolé dans la cloison qui sépare ces deux cavités. c, artériole.

Nous avons rapporté l'origine de ces tumeurs à une anomalie du développement de l'appareil vasculaire, et spécialement de l'appareil lymphatique (*lymphangiomes*), sans exclure toutefois complètement les vaisseaux sanguins (*hémato-lymphangiomes*).

Bien que l'endothélium de revêtement ne présente pas les dentelures caractéristiques de l'endothélium lymphatique, l'examen des faits nous a conduits à penser — et cette opinion a été partagée depuis par d'autres observateurs — que cette particularité n'était pas un argument suffisant contre l'origine lymphatique de ces productions.

En nous plaçant à ce point de vue, nous avons comparé les différents types histologiques de ces kystes à la série des variations morphologiques du système

lymphatique chez l'homme et chez les autres vertébrés : les cavités pourvues d'une paroi de fibres lisses représenteraient, dans la production aberrante, les parties du système lymphatique qui occupent le plus haut rang sous le rapport de la structure, à savoir les cœurs lymphatiques des vertébrés inférieurs et les renflements supra-valvulaires des tronc lymphatiques, qui en sont les équivalents chez les vertébrés supérieurs.

Avec Virchow, nous avons insisté sur les relations intimes qui unissent les

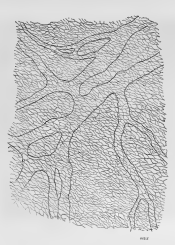


Fig. 14. — Kyste séreux congénital de la région parotidienne.

Imprégnation d'argent montrant l'endothélium de revêtement d'une cavité kystique ; au-dessous de lui sont figurés les capillaires sanguins.

kystes séreux congénitaux à l'éléphantiasis congénitale et aux hypertrophies congénitales. La macroglossie et la macrochéilie congénitales, notamment, considérées dans leur structure fine, offrent une analogie évidente avec certains de ces kystes, dits lymphangiomes simples.

Enfin la quatrième partie réunit des faits très disparates, se rapportant à divers kystes congénitaux qui n'avaient pu trouver place dans les catégories précédentes, notamment les kystes séreux de l'orbite avec microphtalmie ou anophtalmie, les grenouillettes congénitales, les kystes de l'appareil digestif, les kystes congénitaux du rein, de l'ouraque, de l'ovaire, du vagin, les tumeurs congénitales du siège.

A l'étude des kystes congénitaux, nous avons rattaché celle d'une série de productions tératologiques qui reconnaissent pour cause des troubles connexes et qui leur sont plus ou moins souvent associés. Ainsi nous avons donné des descriptions spéciales des tumeurs dermoïdes non kystiques (*dermoïdes oculaires*, *dermoïdes de la bouche*), des *fibro-chondromes branchiaux*, du *polygnathisme*.

Dans tout le cours de cet ouvrage nous avons insisté sur les enchaînements de ces diverses tumeurs avec les monstruosités doubles et les autres malformations tératologiques. Guidés par la méthode du groupement des faits en série continue, nous avons montré, à l'exemple de Is. Geoffroy Saint-Hilaire, de P. Broca et de Verneuil, qu'on peut trouver tous les intermédiaires entre les cas extrêmes, malgré les dissemblances qui les séparent, et constituer ainsi la série tératologique de la même manière que l'on a établi la série zoologique.

Mélanose du tissu cartilagineux.

(N° 16.)

Dans un cas de mélanose généralisée, nous avons trouvé dans les cartilages costaux des granulations mélaniques incluses dans le protoplasma des cellules cartilagineuses.

Cette observation démontre que, dans la mélanose pathologique, comme dans la mélanose physiologique du cartilage chez certains vertébrés inférieurs, les granulations pigmentaires n'arrivent point aux éléments anatomiques à l'état de particules solides, transportées par le sang, mais qu'elles se forment dans le protoplasma cellulaire et sont élaborées par les cellules aux dépens de substances contenues à l'état de dissolution dans le plasma interstitiel.

Ostéomyélites expérimentales.

(Nos 26, 39 et 48.)

Au cours des recherches qui nous ont permis d'établir, avec M. le professeur Lannelongue, l'existence des ostéomyélites à streptocoques, nous avons été amenés à faire comparativement l'étude des lésions expérimentales de ces ostéomyélites et de celles que déterminent les staphylocoques.

Les lésions osseuses dues aux staphylocoques consistent principalement en abcès sous-périostiques, abcès intra-médullaires et abcès juxta-épiphysaires.

Les *abcès sous-périostiques* débutent par de petites taches ecchymotiques, au centre desquelles se forme du pus. Ils communiquent parfois avec un foyer intra-osseux, et peuvent donner lieu à la formation d'un séquestre superficiel. Dans les cas anciens, on peut voir à leur pourtour une ostéite condensante, indice d'un travail réparateur.

Les *abcès intra-médullaires* sont tantôt bien collectés, tantôt à l'état d'infiltration

purulente, d'aspect pointillé. Ils siègent soit dans le canal médullaire des os longs, soit dans la substance spongieuse.

Les *abcès juxta-épiphysaires* se développent ordinairement dans le tissu spongieux de la diaphyse, plus rarement dans celui de l'épiphyse. Ils donnent lieu parfois à la formation de *séquestres*. La suppuration, en s'étendant jusqu'au contact du cartilage de conjugaison, peut amener le *décollement épiphysaire*; mais cet accident peut aussi résulter de l'extension d'un abcès sous-périostique formé à l'union de l'épiphyse et de la diaphyse, et qui s'enfonce progressivement comme un coin le long du cartilage.



Fig. 15. — Ostéomyélite expérimentale à staphylocoque.

Coupe de l'extrémité supérieure de l'humérus d'un lapin. *a*, abcès intra-médullaire.

Les microbes abondent dans ces diverses lésions osseuses. On trouve des amas de staphylocoques soit dans la moelle diaphysaire, soit dans celle du tissu spongieux; on en rencontre également dans les canaux de Havers du tissu compact, qui en sont pour ainsi dire injectés.

Les lésions osseuses déterminées par le staphylocoque blanc sont identiques à celles que produit le staphylocoque doré.

Le streptocoque provoque aussi des lésions osseuses fort analogues. Nous avons observé principalement des foyers intra-osseux; nous avons vu aussi, mais avec moins de fréquence, les abcès sous-périostiques, les séquestres et le décollement des épiphyses. Comme dans l'ostéomyélite à staphylocoque, l'examen histologique a montré des amas microbiens dans la moelle osseuse et dans les canaux de Havers. Nous avons observé aussi des lésions juxta-épiphysaires, et nous avons décrit, en particulier, l'envahissement du cartilage de conjugaison par les colonies microbiennes, dont les travées directrices de l'ossification étaient littéralement bourrées (fig. 17). On voit par cette description que les lésions juxta-épiphysaires tiennent une certaine place dans le tableau anatomique de l'ostéomyélite à streptocoques, contrairement aux conclusions que MM. Courmont et Jaboulay ont tirées de leurs recherches, faites parallèlement aux nôtres.

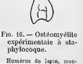


Fig. 16. — Ostéomyélite expérimentale à staphylocoque.

Humérus de lapin, montrant à sa partie supérieure le décollement épiphysaire et un séquestre sortant de la diaphyse.

En même temps que les os, les articulations sont souvent lésées. L'*arthrite purulente* s'observe soit dans l'infection staphylococcique, soit dans l'infection streptococcique. Mais tandis que MM. Courmont et Jaboulay signalaient la rareté plus grande des arthrites streptococciques, nous avons observé, au contraire, leur plus grande fréquence. Il peut arriver que les articulations soient frappées d'une façon tout à fait indépendante des os voisins : la séreuse articulaire est alors le siège d'une suppuration métastatique,

comparable aux épanchemeuts purulents des grandes séreuses (plèvres, péricarde), qui se rencontrent parfois aussi dans ces expériences. Mais dans d'autres cas, les arthrites sont en relation manifeste avec des altérations des os voisins, et n'en sont que la propagation. Nous avons fait remarquer que dans les arthrites purulentes, le cartilage articulaire en contact avec le pus n'est généralement ni ulcéré ni envahi par les microbes ; au contraire, le cartilage de conjugaison se laisse pénétrer et détruire avec la plus grande facilité par les colonies microbiennes. Cette vulnérabilité particulière nous a paru en rapport avec la présence des bourgeons vasculaires, qui conduisent en quelque sorte l'infection dans la zone d'ossification, tandis qu'à la surface libre de la jointure, le cartilage n'est pas en contact avec les vaisseaux, sa structure est dense, ses cellules sont tassées,



Fig. 17. — Ostéomyélite expérimentale à streptocoque.

Coupe histologique du cartilage de conjugaison de l'extrémité inférieure du fémur. *a*, tissu osseux de l'épiphyse. *b*, extrémité de la diaphyse. *c*, amas de microbes dans les travées directrices de l'ossification.

disposition qui le rend apte à subir sans dommage des frottements répétés et qui augmente également sa résistance à l'invasion microbienne.

L'arthrite aboutit presque toujours à la suppuration. Toutefois nous avons observé, chez un lapin inoculé avec le streptocoque, une arthrite de l'épaule à évolution aiguë, avec un épanchement qui se résorba ; l'animal étant mort au bout de vingt-six jours, nous avons pu constater que la jointure ne renfermait pas de pus, mais seulement un peu de synovie visqueuse; il n'existait aucune lésion du squelette ni des viscères, de sorte que l'infection s'était bornée chez ce lapin à un *pseudo-rhumatisme* monoarticulaire et non suppuré.

Aux lésions ostéo-articulaires s'ajoutent fréquemment des lésions des parties molles : synovites purulentes, phlegmons du tissu conjonctif et abcès musculaires. Les streptocoques les produisent aussi bien que les staphylocoques. Les adénites s'observent de préférence dans les infections streptococciques.

Parmi les *lésions viscérales*, celles du cœur sont assez fréquentes et sont produites aussi bien par les staphylocoques que par les streptocoques : on trouve dans cet organe des ecchymoses et des *abcès du myocarde*. Nous avons observé

une *péricardite séro-fibrineuse* produite par le staphylocoque blanc, et une *endocardite* due au staphylocoque doré.

D'une façon générale, les staphylocoques provoquent plus facilement des lésions suppuratives des viscères que les streptocoques. La différence nous a paru très marquée pour les reins. Ces organes sont presque toujours atteints dans l'infection staphylococcique par voie sanguine. Les lésions consistent d'abord en des infarctus, parfois très volumineux et qui suppurent en donnant lieu à des *abcès*, de volume variable, isolés ou conglomérés, susceptibles de devenir le point de départ d'une *périnéphrite purulente*. La coupe des reins montre souvent des stries de pus résultant d'une néphrite rayonnante suppurée. A un stade plus avancé l'infarctus suppuré présente des indices de réparation : le tissu conjonctif s'épaissit, et il peut se former une cicatrice blanchâtre, légèrement déprimée, visible à la surface du rein; nous avons observé deux exemples de ces *infarctus cicatrisés*, chez des animaux ayant résisté à l'infection et sacrifiés au bout d'un mois.

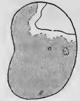


Fig. 18. — Infection staphylococcique.

Rein de lapin, montrant à sa partie supérieure un vaste infarctus et, disséminés à sa surface, de petits abcès.

Dans l'infection streptococcique les lésions rénales en foyer n'existaient qu'exceptionnellement sous forme de petits abcès ou de stries purulentes. En général les reins ne présentaient aucune lésion visible à l'œil nu, mais on y pouvait trouver au microscope de petits abcès, des amas de microbes, notamment dans les glomérules, et des altérations dégénératives des épithéliums.

Enfin l'érysipèle d'inoculation, développé sur l'oreille du lapin, appartient en propre à l'infection streptococcique et fait défaut dans l'infection staphylococcique.

Le tableau que nous avons tracé des lésions que provoquent sur le squelette et dans les viscères les staphylocoques et les streptocoques inoculés par voie sanguine, avec les caractères particuliers à chaque infection, diffère quelque peu de celui qui a été décrit à la même époque par MM. Courmont et Jaboulay. Les recherches ultérieures de Koplik et Van Arsdale (*Americ. Journ. of the medical sciences*, 1892, vol. CIII, p. 422 et 535) et de Lexer (*Arch. f. klin. Chir.*, 1894, Bd. XLVIII, p. 181) ont confirmé notre description.

Chondromyélite costale.

(Nos 69 et 187.)

Les cartilages costaux renferment en leur centre un vestige de la moelle cartilagineuse de l'embryon. Comme la moelle osseuse, cette moelle chondro-costale peut être le siège d'un processus infectieux auquel il convient d'appliquer, par analogie, le terme de *chondromyélite*.

Nous en avons observé un cas, avec M. A. Broca, dans la convalescence d'une

fièvre typhoïde chez un adulte. Le cartilage, perforé et vermoulu, renfermait des fongosités et très peu de pus qui donna des cultures pures de bacille d'Eberth. Dans un autre cas, survenu à la fin d'une fièvre typhoïde, le cartilage très épaissi était creusé d'une cavité fongueuse du volume d'une noix, renfermant du pus, et dans laquelle on trouva aussi le bacille d'Eberth à l'état de pureté.

La pathogénie de cette chondromyélite de l'adulte peut être assimilée à celle de l'ostéomyélite des jeunes sujets, car le rudiment vasculo-médullaire du cartilage costal sert de centre à l'ossification qui est toujours plus ou moins tardive et se poursuit lentement dans ce cartilage; il peut donc être comparé aux bourgeons vasculo-médullaires que présente la zone d'ossification dans le cartilage épiphysaire des sujets en voie de croissance.

On retrouve enfin dans la localisation de cette lésion microbienne du cartilage, comme dans celle des ostéomyélites juxta-épiphysaires, la prédilection si remarquable des foyers infectieux pour les points qui sont le siège d'une nutrition plus active par le fait de l'accroissement ou de l'ossification, et qui occupent dans les tissus du squelette les limites extrêmes du champ d'irrigation sanguine.

Sclérose névroglique.

(Nos 24 et 31.)

On sait combien l'origine et la nature de la névroglie ont été discutées. A l'époque où nous avons publié nos recherches, bien qu'on n'admît plus la nature conjonctive de la névroglie, on n'avait pas précisé si les scléroses du système nerveux étaient formées par du tissu conjonctif ou du tissu névroglique. On connaissait seulement par les recherches de M. Chaslin, faites avec la technique imaginée par M. Malassez pour distinguer la névroglie du tissu conjonctif, l'existence d'une sclérose névroglique dans l'encéphale des épileptiques. D'autre part, MM. Déjerine et Letulle venaient de décrire dans la maladie de Friedreich une sclérose névroglique de la moelle, à texture particulière.

Nous avons établi, au moyen de la technique de M. Malassez, et par l'étude de cas très variés (tabes, dégénérations secondaires, sclérose latérale amyotrophique, sclérose en plaques, myélite pottique, myélite diffuse), que la sclérose de la moelle est toujours névroglique, que le tissu conjonctif n'y prend point de part et que, lorsqu'il s'hypertrophie, il ne donne lieu qu'à un épaississement scléreux des parois vasculaires. En d'autres termes, c'est la sclérose du vaisseau qui est conjonctive, et la sclérose du tissu nerveux est exclusivement névroglique.

Peu après, Weigert, en employant un procédé différent, est arrivé à un résultat identique.

Dans les nerfs périphériques, la sclérose est, au contraire, exclusivement conjonctive. Il en est de même dans les racines médullaires. Nous avons pu saisir, à l'émergence des racines postérieures, dans le tabes, la limite entre les deux sortes

de sclérose : sur des coupes longitudinales, faites dans l'axe des cornes postérieures de manière à montrer le point de pénétration des racines dans la moelle, on reconnaît facilement que la sclérose est conjonctive dans les racines, mais qu'elle devient névroglique au niveau du point où les tubes nerveux pénètrent dans la couche de névroglie sous-jacente à la pie-mère, c'est-à-dire au point où ces tubes cessent d'être divisés en segments interannulaires et se dépouillent de leur gaîne de Schwann.

Ainsi, dans le système nerveux, la sclérose est conjonctive partout où les tubes à myéline sont pourvus d'une gaîne de Schwann, et névroglique partout où cette disposition fait défaut. Cette donnée est en parfait accord avec les recherches de Vignal sur le développement des tubes nerveux.

Enfin, dans les nerfs optiques qui sont une dépendance anatomique et embryogénique de l'encéphale, et dont les tubes à myéline sont dépourvus de segments interannulaires et de gaîne de Schwann, la sclérose intrafasciculaire et intertubulaire est névroglique. Mais comme les travées conjonctives qui séparent les faisceaux nerveux prennent une part importante à la constitution des nerfs optiques, on peut voir s'associer à cette sclérose névroglique intrafasciculaire une sclérose conjonctive périfasciculaire. Il peut arriver même que cette sclérose conjonctive s'étende aux tractus qui pénètrent avec les vaisseaux dans l'intérieur des faisceaux nerveux; mais cette sclérose conjonctive, alors même qu'elle devient prédominante, n'est jamais intertubulaire. Dans les cas extrêmes, le tissu conjonctif scléreux étouffe la névroglie et le nerf optique est transformé en un cordon fibreux, ne contenant plus de tubes nerveux reconnaissables; l'aspect est alors très différent de celui des nerfs périphériques sclérosés, dans lesquels, au contraire, on voit des vestiges de tubes nerveux inclus dans le tissu conjonctif.

Ainsi, dans le nerf optique il y a deux sortes de sclérose : la sclérose névroglique qui est intrafasciculaire et intertubulaire comme dans les centres nerveux, et la sclérose conjonctive qui est seulement périfasciculaire et n'est jamais intertubulaire, au lieu que dans les nerfs périphériques la sclérose est toujours conjonctive et intertubulaire.

Névrite d'origine vasculaire.

(N° 19.)

L'étude d'un cas anatomo-pathologique, faite avec M. le professeur Joffroy, nous a permis d'ouvrir dans l'histoire des névrites périphériques un chapitre nouveau : celui des dégénérations consécutives à la thrombose des artérioles qui se distribuent aux troncs nerveux. Ces dégénérations se produisent par nécrobiose, suivant un mécanisme qui rappelle celui du ramollissement cérébral. Mais la mortification qui résulte dans les nerfs de cette artérite oblitérante ne donne pas lieu, comme dans le cerveau, à un foyer de ramollissement, car elle frappe les tubes

nerveux un à un et non tout à fait au même niveau. La distribution différente des artères, l'existence de la gaîne de Schwann et la disposition de la charpente conjonctive dans les nerfs expliquent comment la nécrobiose, survenant par défaut d'irrigation sanguine, n'y produit point l'aspect macroscopique du ramollissement en foyer.

Le fait qui a servi de base à notre travail est relatif à une femme athéromateuse qui mourut avec un foyer récent de ramollissement cérébral et des lésions artérielles très accusées dans les artères des membres : la névrite, de date ancienne, résultait de l'oblitération des vaisseaux nourriciers des nerfs. On pouvait suivre dans toute la hauteur des nerfs sciatiques le parallélisme qui existait entre les altérations vasculaires et la dégénération des tubes nerveux.

Un fait confirmatif a été publié depuis par MM. Dutil et Lamy (1893).

Avant notre travail, la coexistence de la névrite et des altérations vasculaires avait été signalée, mais dans des cas où le mécanisme pathogénique de la névrite était différent. Ainsi Küssmaul et Maier avaient rapporté la dégénération nerveuse à l'action compressive de manchons épais de périartérite. On a observé aussi des cas inverses, dans lesquels la névrite paraît avoir précédé les altérations vasculaires. Ces faits ne peuvent évidemment pas être assimilés au nôtre.

Rôle de la névrite périphérique dans la pathogénie des troubles trophiques.

(N° 20.)

Avec M. le professeur Joffroy nous avons cherché à restreindre, non la fréquence des névrites périphériques, mais la part considérable qui leur avait été attribuée dans la physiologie pathologique d'un grand nombre d'accidents nerveux, et en particulier dans la production des troubles trophiques que l'on observe si communément dans le tabes.

Nous avons montré qu'il n'existe pas de rapport constant entre le degré de la névrite et l'intensité des altérations cutanées. Sans doute la névrite ne peut que favoriser le développement des troubles trophiques; mais elle n'intervient qu'à titre de cause adjuvante, et c'est à l'état de la moelle que doit être rapportée le plus souvent la condition première des désordres. Sous l'influence de la lésion spinale, la nutrition est troublée; la peau, les muscles, les os, les articulations, les nerfs subissent des modifications plus ou moins marquées, et la névrite périphérique que l'on constate chez un certain nombre d'ataxiques est l'une des conséquences de ce trouble diffus de la nutrition auquel on pourrait appliquer la dénomination générale de *dystrophie spinale*. D'ailleurs, chez les tabétiques qui succombent dans un état de profonde cachexie, l'infection tuberculeuse et l'intoxication alcoolique concourent sans doute, dans bien des cas, à provoquer des altérations dégénératives des nerfs périphériques.

Des recherches ultérieures, faites par M. Gombault et par M. Brissaud, ont

également restreint la signification pathogénique des névrites périphériques.

Nous avons montré aussi qu'il importait, dans l'étude des névrites périphériques, de ne pas prendre pour des gaînes vides les fibres de Remak qui abondent dans les filets terminaux des nerfs.

Corpuscules de Renaut.

(N° 29.)

Dans un cas de syringomyélie type Morvan, nous avons trouvé, avec M. le professeur Joffroy, dans les nerfs collatéraux des doigts, de petites productions globu-

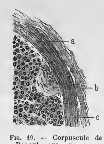


Fig. 19. — Corpuscule de Renaut, sur une coupe transversale.

a, gaîne lamelleuse. *b*, corpuscule de Renaut. *c*, tube à myéline.

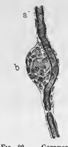


Fig. 20. — Corpuscule de Renaut. Examen par dissociation.

a, tube à myéline. *b*, corpuscule de Renaut.

leuses, coexistant avec des lésions marquées des petits vaisseaux des nerfs et développées en dedans de la gaîne lamelleuse (fig. 19). Ces petits corps, observés par d'autres auteurs dans des affections très diverses et notamment par Schultze dans la syringomyélie, ont été désignés sous le nom de corpuscules de Renaut. Ils paraissent procéder d'une origine vasculaire.

Atrophie des os avec lésions des centres spinaux.

(Nos 18, 45, 149 et 169.)

Paralysie infantile. — L'atrophie osseuse est très fréquente dans la paralysie infantile. Dans un cas, observé avec M. le professeur Joffroy, et dans lequel la comparaison était facile avec le côté opposé intact, nous avons signalé une série de *modifications morphologiques* des os, que nous avons rattachées à l'atrophie mus-

culaire. Le contour de l'os est irrégulièrement arrondi, au lieu de présenter comme à l'état normal des arêtes et des dépressions ; en outre, l'épaisseur du tissu compact est aussi beaucoup plus uniforme, aux différents points de son contour, que sur un os sain (fig. 21). Nous avons rapporté ces modifications de forme et d'épaisseur à l'absence de muscles actifs autour de l'os.

La contraction musculaire exerce, en effet, une grande influence sur le modelé du squelette : les crêtes saillantes aux points où les os entrent en continuité avec les parties fibreuses, les empreintes dont se creusent les surfaces osseuses qui ont à subir de la part des muscles une pression énergique, les gouttières auxquelles donne lieu le glissement des tendons, témoignent du rôle considérable que jouent les parties molles voisines dans la production du relief des os. Aussi conçoit-on que, dans un membre dont les muscles sont complètement atrophiés, l'os, plongé au milieu d'une masse adipeuse et ne subissant de pression plus forte en aucun de ses points, se développe d'une façon partout égale et tende à prendre une forme en quelque sorte indifférente, avec un contour lisse et régulier et une épaisseur uniforme.

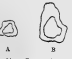


Fig. 21. — Coupes transversales du péroné chez deux sujets du même âge, l'un normal, l'autre atteint de paralysie infantile.

A, péroné atrophié. B, péroné sain.

La radiographie nous a permis plus récemment de constater, avec M. L. Lévi, ces modifications du modelé des os et leur diminution d'épaisseur, du vivant même des malades, dans deux cas de paralysie infantile (fig. 22). L'atrophie des os en longueur est notablement moindre.

En même temps que l'atrophie macroscopique des os, on constate des *modifications histologiques* dont nous avons donné, avec M. le professeur Joffroy, la première description. Les systèmes de Havers ont un diamètre moindre qu'à l'état normal, et, entre ces systèmes de Havers amoindris, les systèmes intermédiaires sont plus développés (fig. 23).

Fig. 22. — Radiographie des os du coude dans un cas de paralysie infantile unilatérale.

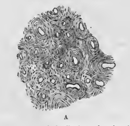
A, côté sain. B, côté atrophié.

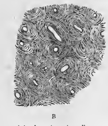
Lésions articulaires de l'enfance. — Une lésion grave d'un membre, telle qu'une arthrite ankylosante, si elle se produit dans l'enfance, pendant la période de développement, peut entraîner une atrophie non seulement des muscles, mais des os du membre.

Nous en avons rapporté un cas avec M. L. Lévi. Il s'agissait d'une ankylose du genou, survenue à l'âge de sept ans : le malade fut observé trente-quatre ans après. La radiographie et l'examen nécroscopique montrèrent que les os du

membre malade étaient notablement atrophiés, leur contour émoussé, leur épaisseur diminuée (fig. 24).

L'examen de la *moelle* a révélé une *atrophie* très accentuée du côté malade, à





A B

Fig. 23. — Structure de la diaphyse du péroné chez deux sujets du même âge, l'un normal, l'autre atteint de paralysie infantile.

A, péroné atrophié, dans lequel on remarque la faible étendue des systèmes de Havers et le développement des systèmes intermédiaires. — B, péroné sain.

la région lombo-sacrée, de la 3e lombaire à la 5e sacrée (fig. 25). Il s'agissait d'une diminution générale du volume de cette moitié de la moelle, et d'une diminution numérique des cellules des cornes antérieures : la différence atteignait jusqu'à 29 cellules en moins du côté malade sur les coupes transversales. Il n'y avait point de sclérose, ce qui distingue cette atrophie simple des cas habituels de paralysie infantile.



A B

Fig. 24. — Coupe transversale des deux tibias dans un cas d'atrophie ostéo-musculaire d'origine articulaire.
(Réduction de 1/2).

A, tibia atrophié, B, tibia sain.

En outre, nous avons trouvé une *atrophie de l'écorce cérébrale*, au niveau du centre moteur du membre atteint (lobule paracentral et partie supérieure des circonvolutions frontale et pariétale ascendantes), avec diminution du nombre et du volume des grandes cellules pyramidales. Ces lésions centrales sont à rapprocher de celles qui ont été observées à la suite des amputations.

Fig. 25. — Atrophie de la moelle dans un cas d'atrophie ostéo-musculaire d'origine articulaire.

On remarque une atrophie considérable de tout le côté droit de la moelle, et surtout de la corne antérieure, dont les cellules sont très diminuées de nombre.

Hémiplégie. — L'atrophie osseuse n'est pas très rare chez les hémiplégiques.

Dans un cas, observé avec M. le professeur Joffroy, nous avons constaté cette atrophie très prononcée (fig. 26), coexistant avec une atrophie des muscles. Il y avait en outre dans la moelle une *atrophie de la corne antérieure* correspondante, qui consistait en une diminution numérique des cellules sans sclérose.

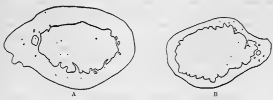


Fig. 26. — Coupe transversale des deux cubitus, chez un sujet atteint d'hémiplégie avec atrophie. Grossissement = 4 D.

A, cubitus droit sain. B, cubitus gauche atrophié.

Effets sclérogènes du chlorure de zinc.

(N° 42.)

Nous avons étudié expérimentalement, avec M. le professeur Lannelongue, l'action du chlorure de zinc sur les tissus, en vue des applications de la « méthode sclérogène » au traitement des tuberculoses locales.

Le premier effet des injections interstitielles de chlorure de zinc est de mortifier les éléments en les fixant; puis se font de petites hémorragies et bientôt se développe une réaction inflammatoire intense. Plus tard, a lieu la résorption des éléments nécrosés; les artères sont le siège de lésions d'artérite oblitérante qui se propagent au delà du foyer de l'injection, et du tissu fibreux se forme.

Sur les os, l'injection sous-périostée du liquide caustique produit une infiltration sanguine, suivie d'ostéite productive, caractérisée superficiellement par un état rugueux de l'os et profondément par de petites trabécules osseuses qui se projettent dans le canal médullaire.

Dans les articulations, l'injection de quelques gouttes d'une solution même forte (1/10) ne détermine qu'une réaction modérée; les revêtements cartilagineux ne sont pas détruits, mais présentent seulement un aspect mat; les parties molles sont épaissies.

Dans le poumon, les injections provoquent la formation de nodules de pneumonie interstitielle; le processus inflammatoire se propage en rayonnant dans les cloisons interalvéolaires au delà de ces îlots. Les vaisseaux sont épaissis. Les bronches d'un certain calibre résistent assez bien au processus irritatif.

La tolérance du poumon sain aux injections intra-parenchymateuses de chlorure de zinc tient sans doute à ce que les foyers inflammatoires sont partout en

contact avec l'air stérile des alvéoles et des extrémités bronchiques. Au contraire, les foyers nécrotiques de la peau provoquent des plaques de gangrène ; de même les injections intra-péritonéales provoquent des escarres intestinales suivies de péritonite.

Le chlorure de zinc coagule le sang : injecté dans une veine, il produit une thrombose qui peut être suivie d'embolie pulmonaire : d'où la nécessité absolue d'éviter de faire l'injection dans une veine ou au contact d'une grosse veine.

Après injection de chlorure de zinc au pourtour d'un ganglion tuberculeux, on constate que les tubercules eux-mêmes ne présentent pas de modifications : au contact de la matière caséeuse centrale, la zone de tissu tuberculeux contenant des cellules géantes ne diffère pas de celle des ganglions non traités, et il en est de même de la coque fibreuse peu épaisse qui l'entoure. Mais au delà de cette zone, au lieu du tissu lâche périganglionnaire, s'est développé un tissu dense, lardacé, fibreux, qui adhère intimement à la petite zone fibreuse précédente : on y trouve des restes d'hémorragies interstitielles et des lésions d'endartérite végétante.

Cette muraille de tissu scléreux qui circonscrit les parties malades vient renforcer considérablement la mince lame fibreuse que la seule réaction de l'organisme parvient à former déjà, mais qui n'oppose trop souvent qu'une barrière insuffisante aux progrès de l'infection. Le principe de la méthode est donc d'imiter et de renforcer le processus naturel de la guérison spontanée de la tuberculose.

Leucocytes du sang et des sérosités. Cytodiagnostic.

Formules hémo-leucocytaires.

(Nos 200, 206, 208, 211, 215, 216, 225, 232, 237, 240, 252, 262, 271, 278, 281, 287, 288, 289 et 296.)

A la suite des travaux d'Ehrlich sur la distinction des types de globules blancs au moyen de réactions colorantes spéciales, un grand nombre de travaux ont été faits de tous côtés sur la formule leucocytaire des diverses maladies. Nous avons apporté à cette étude quelques contributions.

Avec M. Lœper, nous avons constaté que le *régime lacté* produit de la leucocytose avec polynucléose. Nous avons noté dans la *fièvre typhoïde hémorragique* une légère myélocytose. Dans le *rhumatisme*, nous avons vu la leucocytose et la polynucléose avec apparition de quelques myélocytes, et à la fin de la maladie une éosinophilie prononcée. Il en a été de même dans le rhumatisme chronique avec poussée aiguë et, dans ce cas, le sang renfermait un plus grand nombre d'éléments myélocytaires. Pour la *tuberculose*, tandis que, dans les formes chroniques, la formule sanguine est plus ou moins défigurée par les complications diverses et les infections secondaires, dans les formes aiguës, au contraire, le type est plus pur et l'on observe la leucocytose avec lymphocytose. Il en est de

même dans la tuberculose expérimentale; toutefois, cette lymphocytose est alors précédée d'une courte phase de polynucléose.

Les *cancers*, dont la formule leucocytaire a fait l'objet de travaux contradictoires, nous ont paru devoir être distingués en trois groupes : les cancers infectés (estomac, intestin), se caractérisant par une leucocytose polynucléaire marquée; les cancers squirrheux, à marche torpide, ne provoquant pas de leucocytose, et les cancers très proliférants, à évolution rapide, s'accompagnant ordinairement de leucocytose polynucléaire.

L'*ictère* donne lieu à des réactions leucocytaires variables suivant la cause qui l'a produit; la lymphocytose est fréquente dans les ictères dus à des hépatites chroniques. L'injection expérimentale de bile nous a donné une polynucléose très passagère.

Les *intoxications aiguës* s'accompagnent souvent de polynucléose et d'éosinophilie terminale; les *intoxications chroniques* (plomb, alcool, mercure) donnent plutôt une lymphocytose, et parfois même il y a ce que nous avons appelé l'inversion de la formule, c'est-à-dire une prédominance des mononucléaires sur les polynucléaires.

Dans les *affections chroniques des centres nerveux* (paralysie générale, sclérose en plaques, méningites chroniques), une légère lymphocytose n'est pas rare.

Nous avons noté avec M. Lœper une *éosinophilie* marquée dans l'érythème polymorphe, et avec M. Clerc dans une intoxication par l'acide picrique. Nous avons signalé l'inconstance de cette réaction dans les cas de tænia.

Nous l'avons constatée dans la proportion de 7 p. 100 chez des sujets porteurs de kystes hydatiques, dans la proportion de 12 p. 100 chez une femme atteinte de ladrerie, et nous l'avons reproduite expérimentalement en injectant à des animaux le contenu des kystes hydatiques et des tumeurs ladriques. Cette éosinophilie parasitaire nous a paru pouvoir être rapprochée de l'éosinophilie toxique, et fournir un argument en faveur de l'origine toxique de certains accidents provoqués par les entozoaires.

Étudiant expérimentalement, avec M. Lœper, la formule leucocytaire dans quelques infections, nous avons été frappés de voir combien la nature du microbe importait peu, et combien l'analogie était grande sous ce rapport entre les diverses infections. Ce fait a été confirmé, d'ailleurs, par les recherches de M. Dominici. Il n'est nullement inconciliable, comme nous l'avons fait remarquer, avec la diversité apparente des formules hémoleucocytaires dans les maladies humaines. En réalité, il paraît assez vraisemblable que la réaction leucocytaire présente une certaine *unité*, et qu'elle passe presque toujours par les stades successifs de polynucléose, puis de lymphocytose et d'éosinophilie. Seulement il y a, suivant les cas, des variantes qui consistent dans la prédominance ou l'effacement de telle ou telle multiplication cellulaire, dans sa précocité ou sa persistance. Aussi est-ce moins la formule leucocytaire à un jour

donné de la maladie qu'il importe de déterminer, que l'ensemble de la courbe des variatious leucocytaires. Ces variations dépendent bien moins de la cause pathogène que du mode de réaction de l'organisme à cette influence morbide.

Nous avons insisté sur le *rapport* qui existe très fréquemment *entre les réactions leucocytaires générale et locale*, c'est-à-dire entre la formule leucocytaire du sang et les réactions leucocytaires des tissus malades et des organes formateurs de globules blancs. Ainsi dans la granulie, alors qu'il y a surtout dans l'organisme des tubercules jeunes où affluent les lymphocytes et les mononucléaires, on peut trouver, comme nous l'avons observé avec M. Lœper, une mononucléose sanguine. Mais dans la tuberculose caséeuse ouverte, avec afflux local de polynucléaires, on peut rencontrer une polynucléose sanguine. Dans la syphilis, où nous avons observé, à la période primaire, de la mononucléose dans le sang, la lésion locale, le chancre induré, ne présente guère que des mastzellen et plasmazellen, et presque pas de polynucléaires. Dans les inflammations chroniques des centres nerveux, scléroses et méningites chroniques, où dominent les lymphocytes et mononucléaires, c'est aussi la mononucléose que nous avons notée dans le sang.

Ce parallélisme s'explique aisément : la circulation sanguine n'est pour beaucoup de globules blancs qu'un lieu de passage entre les organes où ils ont pris naissance et les tissus malades; la formule hémoleucocytaire est donc la résultante de plusieurs facteurs opposés, dont les uns introduisent dans la circulation des éléments nouveaux, tandis que les autres en font sortir un certain nombre destinés à concourir le plus souvent à la défense de l'organisme. On pourrait dire, par suite, que la réaction leucocytaire du sang est, en quelque sorte, le miroir des lésions locales, mais avec ce correctif qu'elle donne parfois une image déformée et trompeuse, car d'autres facteurs peuvent intervenir pour la modifier.

Cytoscopie des liquides pathologiques.

Lorsque les travaux de MM. Widal et Ravaut sur le cytodiagnostic eurent montré l'importance de la recherche des globules blancs dans les sérosités, nous avons apporté quelques documents à la cytologie des liquides pathologiques.

Dans les *ascites*, avec M. Lœper, nous avons montré que les éléments figurés n'accusaient pas de différences assez tranchées, suivant la cause de l'épanchement, pour qu'on en pût tirer des indications fort utiles en clinique. Néanmoins nous avons noté l'abondance particulière des lymphocytes dans les épanchements tuberculeux, celle des placards endothéliaux dans les péritonites chroniques accompagnant les néoplasmes bénins ou malins.

Dans les *arthrites* du rhumatisme aigu, du rhumatisme chronique avec poussée aiguë et de la blennorragie, nous avons observé la polynucléose. Dans une arthropathie tabétique, nous avons noté la présence de lymphocytes et d'hématies.

Dans une arthrite tuberculeuse à contenu séreux, nous avons rencontré des lymphocytes. Expérimentalement nous avons provoqué aussi, par l'inoculation du bacille tuberculeux dans le genou, cette lymphocytose articulaire, précédée, il est vrai, d'une légère polynucléose, comme on l'a observé, d'ailleurs, pour les épanchements pleuraux.

Dans l'*urine*, en dehors des cas de suppuration, il ne nous a pas paru possible de tirer parti de l'étude des globules blancs pour le diagnostic des lésions rénales, vu l'altération habituelle que subissent ces éléments dans ce liquide.

Un *hémothorax infecté* par le bacille pyocyanique et en voie de transformation purulente nous a révélé une polynucléose abondante.

Pour ce qui concerne le *liquide céphalo-rachidien*, nous avons observé l'absence de réaction leucocytaire dans le tétanos (avec M. Laubry), la paralysie saturnine (avec M. Grenet), la chorée aiguë et chronique.

Avec M. Grenet, nous avons trouvé des lymphocytes dans un cas de paralysie infantile et deux cas d'amyotrophie Charcot-Marie, des lymphocytes et des éléments endothéliaux dans un cas de psychose polynévritique. Nous avons eu l'occasion de vérifier les variations successives de la formule leucocytaire au cours des méningites en voie de guérison. Dans la méningite séreuse nous avons signalé (avec M. Laubry) l'abondance relative des mononucléaires en rapport avec la forme spéciale du processus inflammatoire. Avec MM. Lœper et Laubry, nous avons montré que, dans le zona, si la lymphocytose est fréquente, on peut observer cependant des polynucléaires, et l'absence d'éléments n'est pas rare.

Nous avons relaté aussi avec M. Grenet deux cas exceptionnels de paralysie générale sans lymphocytose, du moins à une certaine période de la maladie. Il nous a été donné encore de constater avec M. Laubry la présence de lymphocytes, entraînant un diagnostic erroné de méningite tuberculeuse, dans un cas de tumeur du cervelet. Enfin nous avons signalé avec M. Laubry une autre cause d'erreur encore plus curieuse : c'est un cas de méningite pneumococcique à lésions craniennes, dans lequel la ponction lombaire n'avait donné qu'un liquide clair et dépourvu de cellules, sans doute parce que le liquide ne communiquait pas librement des méninges encéphaliques aux méninges rachidiennes.

En étudiant la cytologie des sérosités, nous avons insisté sur la nécessité pour les cliniciens de savoir interpréter les formules leucocytaires suivant chaque cas particulier, vu la multiplicité des causes qui peuvent engendrer la même réaction leucocytaire, et la diversité des réactions qui peuvent résulter d'une même cause pathogène, suivant son mode d'action et suivant le stade des lésions. La polynucléose traduit un processus aigu, la mononucléose caractérise les processus évoluant avec une certaine lenteur, et le même irritant est capable, suivant les circonstances, de provoquer l'une ou l'autre. Aussi les renseignements que le clinicien doit demander à la cytoscopie des humeurs — comme du reste aux formules hémoleucocytaires — sont-ils d'ordre anatomique et non étiologique.

Tonolyse et toxolyse.

(N°s 309 et 310.)

Hors de l'organisme, les cellules, plongées dans des solutions de diverses substances, s'altèrent avec plus ou moins de rapidité. En employant des solutions dont la pression osmotique était voisine de celle du sang et en maintenant les cellules à la température de 37 degrés, nous avons constaté, avec M. Lœper, que la cytolyse varie beaucoup suivant la nature de la substance dissoute. Ainsi la solution d'urée produit des altérations intenses et celle de chlorure de sodium des modifications minimes. Dans ces conditions, pour une même espèce de cellules, la cytolyse est donc en rapport avec la toxicité propre de chaque substance (*toxolyse*).

Au contraire, si l'on fait agir sur les cellules diverses substances à des degrés très différents de concentration, on constate que, quelle que soit la substance, toutes les solutions hypotoniques produisent des effets comparables, et de même toutes les solutions hypertoniques. Ces altérations ne sont donc pas d'ordre toxique, mais d'ordre physique : elles dépendent principalement de la pression osmotique (*tonolyse*). On les produit, comme nous l'avons observé avec M. Paisseau, dans l'organisme vivant, lorsqu'on injecte à dose massive des solutions hypotoniques ou hypertoniques.

Humeurs opalescentes.

(N°s 125, 261 et 263.)

La lactescence du sérum et des sérosités peut être due à plusieurs causes. Elle résulte, dans certains cas, de la présence de fines granulations graisseuses. Dans d'autres, ce sont des granulations protéiques qui leur donnent cet aspect particulier.

A l'occasion d'une communication de MM. Widal et Sicard sur la fréquence du *sérum lactescent* chez les albuminuriques, nous avons rapporté des faits analogues, en montrant, toutefois, que l'albuminurie ne s'accompagne pas toujours de l'opalescence du sérum. D'autre part, nous avons observé le sérum opalescent chez des malades convalescents de maladies aiguës et non albuminuriques.

Chez l'animal infecté par le proteus et albuminurique, nous avons, avec M. le professeur Lannelongue, observé cet aspect du sérum[1].

Les *sérosités chyliformes* peuvent être rapprochées des sérums lactescents. Leur aspect laiteux était généralement attribué à des granulations graisseuses, — exception faite d'un cas de M. Lion dans lequel la présence d'une substance albuminoïde analogue à la caséine avait été notée, — lorsque nous avons fait

1. Ces faits cliniques et expérimentaux ont servi de base à la thèse de E. Chenu : « Quelques considérations sur les sérums lactescents ». Paris, 4 mars 1897, n° 215.

connaître un cas d'ascite chyliforme dont l'aspect laiteux était dû à de fines granulations non graisseuses. Dans ce liquide, la graisse était en quantité minime, et nous avons signalé l'existence de globuline et de nucléo-albumine.

Ultérieurement nous avons rapporté, avec M. Laubry, deux autres observations d'ascite lactescente dans lesquelles, outre une proportion variable de graisses, il y avait aussi des nucléo-albumines, et nous avons noté, à ce propos, que la solution de ces nucléo-albumines est fortement opalescente.

Dans l'un de ces cas, nous avons observé, dans la plèvre droite, un léger épanchement moins opalescent que l'ascite : il résultait, sans doute, d'une transsudation, à travers les lymphatiques du diaphragme, du liquide péritonéal, imparfaitement filtré par une membrane très perméable.

Réactifs colorants de la graisse et de la myéline.

(Nos 7 et 17.)

Nous avons décrit quelques procédés de coloration de la graisse et de la myéline qui conviennent particulièrement pour les pièces ayant séjourné dans les liquides chromiques.

Le procédé de l'orcanette, qui permet d'obtenir très simplement une coloration rapide et de différencier la graisse de la myéline, est applicable à l'étude des scléroses médullaires et des altérations dégénératives des nerfs périphériques.

Dans des recherches faites à la même époque et publiées peu après, M. Minor (de Moscou) a aussi préconisé l'emploi de cette substance.

II. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE SPÉCIALE

Anatomie pathologique et pathogénie de la syringomyélie.

(Nos 10, 11, 29, 30, 37, 44 et 97.)

Avec M. le professeur Joffroy, en 1887, nous avons émis l'opinion que la lésion médullaire, connue depuis Ollivier (d'Angers) sous le nom de syringomyélie, n'avait point, malgré l'affirmation d'un certain nombre d'observateurs allemands, une symptomatologie constante, ni un signe pathognomonique grâce auquel le diagnostic en serait toujours possible. D'autre part, nous fondant sur l'examen de deux cas personnels, nous avons rejeté l'interprétation pathogénique, soutenue depuis Grimm, d'une façon exclusive, par certains auteurs, et qui attribuait la formation de la cavité médullaire à la fonte d'une tumeur, d'un gliome.

Ayant constaté, aux limites de la lésion, des altérations vasculaires allant jusqu'à l'oblitération complète, nous avons proposé d'expliquer la formation de la cavité par le mécanisme d'une nécrobiose à marche lente et progressive. On

conçoit, en effet, que la cavité affecte la disposition si particulière de la syringomyélie, avec sa forme longitudinale et sa limitation habituelle à la substance grise péri-épendymaire, si l'on admet l'oblitération graduelle, sur une très grande hauteur, des principaux vaisseaux nourriciers de la substance grise qui cheminent verticalement de part et d'autre du canal central.

La présence, constatée dans un de ces cas, d'un foyer médullaire offrant les caractères habituels de la myélite diffuse, et la coïncidence de pachyméningite spinale dans plusieurs faits publiés, nous ont conduits à rapporter ces altérations à une origine inflammatoire, comme l'avait fait M. Hallopeau, en 1869, dans son travail sur la myélite péri-épendymaire. Pour caractériser ces lésions, nous avons proposé le terme de *myélite cavitaire*, qui rappelle à la fois la présence de la cavité, c'est-à-dire le trait le plus caractéristique de la lésion, et la nature inflammatoire du processus qui lui a donné naissance.

Ces recherches ont été l'objet, en Allemagne et même en France, de vives critiques. Certains auteurs ont soutenu que la syringomyélie avait un signe vraiment pathognomonique : la dissociation spéciale de l'anesthésie; d'autre part la théorie pathogénique du gliome a fait fortune.

Pourtant un nouveau fait, remarquable sous un tout autre rapport par l'association de la syringomyélie à la maladie de Basedow et par l'existence d'une dilatation angiomateuse des veines cérébrales, est venu nous confirmer dans nos opinions. En effet, malgré un examen attentif, pratiqué en vue de déceler les stigmates hystériques, l'exploration clinique de la sensibilité n'avait révélé aucun trouble, en particulier pas d'analgésie, et de ce chef la syringomyélie avait été méconnue. D'autre part, les lésions ne ressemblaient nullement à une tumeur gliomateuse, mais la paroi de la cavité offrait tous les caractères d'une membrane cicatricielle, constituée par de la sclérose névroglique. Il existait, de plus, dans les vaisseaux de la moelle, des indices de stase veineuse et des thromboses produites sans doute par la stase, c'est-à-dire qu'il y avait encore là un trouble circulatoire, agissant d'une façon analogue aux lésions artérielles signalées plus haut.

Les conclusions que comportait ce fait étaient qu'il y a des cas frustes de syringomyélie dont le diagnostic n'est guère possible, — que les lésions peuvent présenter des caractères ne permettant nullement de les rapporter à une tumeur gliomateuse plutôt qu'à une prolifération névroglique d'une autre origine, — que les troubles circulatoires (stase veineuse, thrombose, artérite) peuvent jouer un rôle important dans la pathogénie des cavités.

A l'appui de l'origine myélitique, nous avons cité l'existence assez fréquente de lésions méningitiques et parfois même de pachyméningite, la structure scléreuse de la paroi névroglique, les altérations vasculaires. Nous avons encore observé dans d'autres cas des lésions des vaisseaux et l'atrophie scléreuse de la corne postérieure, ce qui est tout le contraire d'une tumeur (fig. 28).

Plus tard, étudiant un fait curieux de prolifération bourgeonneante de l'épen-

dyme, accompagnée d'hyperplasie névroglique (fig. 29), nous avons envisagé à nouveau les rapports mutuels des inflammations et des néoplasies de la région

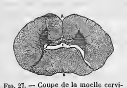


Fig. 27. — Coupe de la moelle cervicale dans un cas de syringomyélie type Morvan.

A, sillon antérieur. B, sillon postérieur. C, cavité détruisant la plus grande partie de la substance grise centrale et de la corne postérieure droite.



Fig. 28. — Coupe de l'extrémité inférieure du bulbe dans un cas de syringomyélie type Morvan.

A, sillon antérieur. B, sillon postérieur. C, canal central. D, corne postérieure gauche. E, corne postérieure droite, atrophiée et sclérosée.

épendymaire. Nous avons fait voir qu'on peut établir entre ces deux ordres de processus une filiation du même genre qu'entre les inflammations chroniques, les adénomes et les cancers, lésions dont les affinités réciproques ont été souvent mises en lumière dans un grand nombre d'organes, et nous avons émis l'opinion qu'il y avait peut-être là un terrain de conciliation entre les théories opposées du gliome et de la myélite.



Fig. — 29. Prolifération bourgeonnante de l'épendyme.

On voit les prolongements multiples de la cavité épendymaire, et le bourrelet névroglique qui entoure les invaginations postérieures.

Peu à peu, d'ailleurs, il s'est fait une réaction favorable à notre manière de voir. Weigert a déclaré que, dans la syringomyélie, la prolifération névroglique n'a point les caractères histologiques des gliomes de l'encéphale et qu'elle représente une simple inflammation secondaire. Charcot enseignait dans ses leçons qu'il existe des syringomyélies gliomateuses et des syringomyélies myélitiques, et un grand nombre d'auteurs ont depuis fait une place plus ou moins large au processus inflammatoire dans la pathogénie de la syringomyélie ou des cavités médullaires. Le terme de gliose, substitué parfois à celui de gliome, et désignant aussi la sclérose névroglique, montre bien les tendances des auteurs à admettre des

transitions entre les deux processus. Parmi les travaux récents, ceux de MM. Philippe et Oberthur (*Revue neurologique*, déc. 1899, p. 908) et de MM. Thomas et Hauser (*Ibid.*, oct. 1902, p. 969) mettent bien en relief les caractères inflammatoires des lésions et en particulier les réactions méningitiques, ainsi que l'importance des altérations vasculaires dans la pathogénie de certaines syringomyélies.

Duplicité du canal épendymaire.

(N° 14.)

Chez un sujet atteint de mal de Pott avec myélite, nous avons trouvé un canal central double, dans une partie limitée de la moelle. Nous avons rapporté, à ce propos, l'indication de plusieurs exemples de cette anomalie et signalé comme vraisemblable l'origine pathologique d'un certain nombre de ces canaux épendymaires multiples, que l'on a souvent attribués à une disposition congénitale.

Paralysie infantile.

(N° 18.)

Dans un cas de paralysie infantile, étudié avec M. le professeur Joffroy, nous avons trouvé, au milieu des parties atrophiées, des portions de muscles dont les faisceaux primitifs étaient tuméfiés. On a parfois rapporté cette augmentation de volume des fibres à une hypertrophie compensatrice. Il n'en était pas ainsi dans ce cas, et il s'agissait, au contraire, d'une lésion dégénérative, car les muscles en question étaient impuissants et inexcitables.

Dans ce même cas et dans un second, nous avons constaté que les racines antérieures et les nerfs mixtes présentaient une atrophie macroscopique contrastant avec un aspect microscopique à peu près normal. On n'y voyait pas la sclérose qui existe habituellement dans les nerfs dégénérés de l'adulte, à la place des tubes nerveux disparus. Cet état nous a paru s'expliquer par le jeune âge des sujets au moment où la maladie était survenue. Le développement ultérieur d'un certain nombre de tubes nerveux et la croissance du tissu conjonctif viennent en effet remanier la structure du nerf.

Myélite aiguë diffuse avec double névrite optique.

(N° 22.)

Parmi les différents types histologiques de myélite aiguë, il en est un qui est caractérisé par la présence, en très grande abondance, de grosses cellules, d'aspect épithélioïde, qui sont, soit disséminées dans la trame de la névroglie, soit groupées en stratifications régulières autour des vaisseaux sous forme de manchons plus ou moins épais. Nous en avons observé un cas avec M. Louis Guinon.

Les faits de ce genre sont rares; nous en avons cité cinq observés par Westphal, Küssner et Brosin, et Barlow. M. Devic en a ensuite rassemblé quelques-uns et récemment MM. E. Weill et Gallavardin, Brissaud et Brécy en ont fait connaître de nouveaux cas.

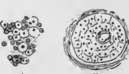


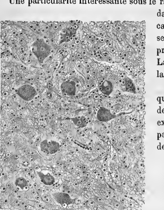
Fig. 30. — Myélite aiguë diffuse.

I, cellules épithélioïdes infiltrées dans le tissu de sclérose névroglique. II, gaîne périvasculaire remplie de cellules épithélioïdes en plusieurs rangées

Les cellules épithélioïdes, qui sont la caractéristique de ce type, ont l'aspect de corps granuleux volumineux et tassés les uns contre les autres. Nous avons discuté leur origine aux dépens des leucocytes et des cellules fixes périvasculaires et nous les avons comparées aux éléments cellulaires chargés de graisse et de myéline, décrits par M. Ranvier dans les nerfs en voie de dégénérescence. La sclérose affectait une disposition périvasculaire et sa nature était névroglique.

Une particularité intéressante sous le rapport anatomo-pathologique consistait dans l'existence d'une névrite optique, caractérisée par des lésions tout à fait semblables et contrastant avec l'intégrité presque complète des nerfs périphériques. La coexistence de la myélite aiguë et de la névrite optique n'est pas commune.

Cette myélite s'était traduite cliniquement par le syndrome de Landry et des troubles visuels. C'est donc un exemple de paralysie ascendante aiguë par lésions spinales, sans participation des nerfs périphériques.


Fig. 31. — Cellules de la corne antérieure dans un cas de paralysie alcoolique aiguë et généralisée.

On remarque la perte des prolongements cellulaires, le défaut de coloration du noyau, la présence de globules blancs appliqués au contact du corps cellulaire.

Paralysie alcoolique à forme aiguë et généralisée.

(N° 68.)

Nous avons observé, avec M. Soupault, deux cas de la forme la plus grave de la paralysie alcoolique, celle qui est aiguë et généralisée. Les deux malades sont morts de syncope, et dans les deux cas nous avons trouvé la dégénération des pneumogastriques, signalée aussi par M. Déjerine chez les sujets succombant de cette manière au cours des maladies aiguës. La syncope mortelle nous a paru

devoir être rapportée aux désordres bulbaires plutôt qu'à l'état du cœur, car dans l'un des cas il n'y avait pas de myocardite, et dans l'autre il n'y avait qu'une fragmentation du myocarde dont le rôle est discutable.

Mais le principal intérêt de ces observations réside dans l'examen de la moelle. Dans l'un des cas, il n'y avait qu'une altération légère et disséminée des grandes cellules, tandis que dans l'autre il existait une lésion considérable et presque élective de ces cellules, avec intégrité à peu près complète de la névroglie et des vaisseaux. Nous avons décrit ces altérations cellulaires (fig. 31 et 32), caractérisées par la tuméfaction et l'aspect homogène du protoplasma, la disparition des prolongements cellulaires, la situation excentrique du noyau et sa faible aptitude aux colorations, détails que la méthode de Nissl a vulgarisés depuis. Nous avons aussi insisté sur la présence, au contact de ces cellules dégénérées, de globules blancs à noyau rond, éléments qui ont été décrits depuis sous le nom de neuronophages.



Fig. 32.
Débris de cellule nerveuse sans prolongements ni noyau.

Ces observations nous ont permis d'étudier les rapports des lésions centrales avec celles des nerfs périphériques dans les polynévrites en général.

Centre spinal du réflexe rotulien.
(Nos 163 et 166.)

Westphal attribue l'abolition des réflexes rotuliens dans le tabes à la lésion de la zone d'entrée des racines postérieures. Cette opinion se fonde sur quelques examens anatomiques montrant l'intégrité de cette zone d'entrée, alors que les réflexes rotuliens étaient conservés pendant la vie. Mais de telles observations sont rares. Nous en avons recueilli une avec M. L. Lévi : elle confirme pleinement l'opinion de Westphal.

Paralysie isolée de la 3e paire par lésion pédonculaire.
(No 235.)

La paralysie de la 3e paire par lésion pédonculaire s'accompagne ordinairement d'hémiplégie croisée : c'est le syndrome de Weber. Mais il est exceptionnel de rencontrer une lésion pédonculaire donnant lieu à une paralysie totale et isolée de ce nerf : il faut pour cela que la lésion reste limitée. Ces conditions étaient remplies dans l'observation que nous avons publiée avec M. L. Lévi : il s'agissait d'un petit foyer de ramollissement siégeant à la face inférieure du pédoncule cérébral (fig. 33), dans le

Fig. 33. — Ramollissement pédonculaire produisant la paralysie totale et isolée du moteur oculaire commun.

BO, bandelette optique. F, foyer de ramollissement.

faisceau dit psychique, et pénétrant en profondeur dans la calotte, de manière à sectionner, dans l'intérieur même du pédoncule, les filets d'origine du moteur oculaire commun.

État des nerfs dans le tétanos.

(N° 57.)

Dans quatre cas de tétanos humain, nous avons rencontré des lésions dégénératives, d'ailleurs discrètes, des nerfs périphériques. Elles étaient analogues, comme siège et comme étendue, à celles qu'ont décrites MM. Pitres et Vaillard en 1888.

Ces lésions n'ont aucune signification pathogénique. Elles procèdent sans doute d'une origine centrale et résultent d'altérations limitées des centres nerveux.

Plexus cardiaque dans le pouls lent permanent.

(N° 65.)

Nous avons examiné les filets du plexus cardiaque dans un cas de pouls lent permanent, et constaté leur intégrité.

Sclérose latérale amyotrophique et névrite périphérique.

(N° 25.)

Dans un cas de sclérose latérale amyotrophique, étudié avec M. le professeur Joffroy, les lésions classiques étaient cantonnées à la moelle et au bulbe sans que le cerveau fût atteint.

En outre, il existait aux membres inférieurs des dégénérations des nerfs, qui ne relevaient d'aucune lésion dans la région spinale correspondante. Il s'agit de ces névrites banales qu'on rencontre avec une grande fréquence dans les maladies cérébro-spinales les plus variées.

Anatomie pathologique de la maladie de Basedow.

(N°s 69 et 70.)

L'examen anatomique de six cas de maladie de Basedow, pratiqué avec M. le professeur Joffroy, nous a montré l'absence habituelle de lésions du système nerveux, sauf dans deux cas où la maladie était associée au tabes et à la syringomyélie. Ces constatations étaient donc défavorables à l'opinion, alors récente, qui plaçait l'origine de la maladie de Basedow dans une lésion bulbo-protubérantielle consistant dans l'atrophie du faisceau solitaire et du corps restiforme; il n'existait une atrophie légère du faisceau solitaire que dans un cas où la moelle était le siège d'une sclérose des cordons postérieurs.

Nos recherches apportaient aussi une contribution à l'étude des rapports du tabes avec le goître exophtalmique, et donnaient une sanction anatomique à l'opinion qui considérait leur coexistence comme résultant d'une simple association morbide et non d'une localisation bulbaire des lésions tabétiques. En effet, dans un cas où la maladie de Basedow coexistait avec le tabes, le bulbe ne présentait que les lésions habituelles de sclérose ascendante, mais point d'altérations des faisceaux solitaires ni des corps restiformes.

Nous avons constaté des altérations du corps thyroïde dans tous les cas, et nous avons insisté sur leur importance, déjà mise en lumière par Möbius et J. Renaut (de Lyon). Nous avons montré que le corps thyroïde peut paraître normal à l'exploration clinique, alors que l'autopsie révèle son hypertrophie, qu'il peut même présenter un volume normal à l'autopsie et laisser voir des lésions à l'examen histologique. Il en résulte qu'on ne saurait chercher des arguments contre l'origine thyroïdienne de la maladie de Basedow dans l'intégrité apparente du corps thyroïde pendant la vie, pas plus d'ailleurs que dans l'apparition soudaine de la tuméfaction thyroïdienne chez certains sujets sous l'influence d'une émotion ; car il pourrait se faire que le corps thyroïde, chez ces malades, fût déjà le siège d'altérations latentes et que sa tuméfaction ne fût devenue manifeste que sous l'influence d'une poussée aiguë provoquée par la circonstance occasionnelle.

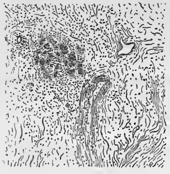


Fig. 34. — Coupe du corps thyroïde dans un cas de goître exophtalmique terminé par myxœdème.

On voit au milieu du tissu de sclérose quelques vestiges de vésicules thyroïdiennes.

Les altérations thyroïdiennes étaient diverses et consistaient soit dans la distension kystique des vésicules avec atrophie de la trame conjonctive, soit dans un processus de néoformation parenchymateuse s'accompagnant d'une diminution de la sécrétion colloïde et manifestant une tendance à la néoformation adénomateuse, soit enfin dans la sclérose de l'élément conjonctif, qui était allée dans un cas jusqu'à l'atrophie complète de l'élément parenchymateux et avait donné lieu au syndrome du myxœdème (fig. 34).

Cette diversité des lésions conduit à se demander si des processus variés ne seraient pas capables de produire un syndrome thyroïdien uniforme, qui serait le goître exophtalmique, comparable à d'autres grands syndromes tels que

l'urémie et l'ictère grave, engendrés par des lésions de causes diverses.

Ces altérations thyroïdiennes étaient fort semblables à celles du goître simple : c'est une raison de penser que les rapports du goître simple avec le goître exophtalmique sont très étroits, et que, lorsque le premier précède d'assez loin l'apparition du second, ce qui n'est pas exceptionnel, il n'y a pas lieu de distraire de la maladie de Basedow les faits de ce genre, ni d'en faire un type morbide d'essence distincte, comme l'avaient fait certains auteurs, sous la rubrique « faux goîtres exophtalmiques ».

Néphrite colibacillaire.

(N° 47.)

L'observation qui a été le point de départ de nos recherches sur le rôle du colibacille dans l'infection urinaire (v. p. 45) a trait à une pyélo-néphrite gravidique avec intégrité des voies urinaires inférieures. La constatation du colibacille dans les lésions des reins et des uretères a été faite dans des conditions qui excluent la possibilité d'un envahissement cadavérique (examen six heures après la mort, présence de bacilles dans les vaisseaux thrombosés du rein).

L'existence de cette *néphrite médicale colibacillaire,* par infection descendante, n'était pas connue. Elle a été confirmée par les observations ultérieures de MM. Fernet et Papillon (1892), Netter, Chantemesse et Widal, etc.

Coexistence du cancer secondaire du foie et de la cirrhose hypertrophique

(N° 263.)

On a souvent décrit dans le foie, sous le nom de cancer avec cirrhose, la néoplasie qu'on appelle aujourd'hui l'adénome ou adéno-cancer. Mais, en outre, on peut voir coïncider le véritable cancer avec une véritable cirrhose. Nous en avons observé un cas avec M. Laubry. Il s'agissait d'épithélioma secondaire du foie, consécutif à un épithélioma primitif du côlon, et développé sur une cirrhose hypertrophique alcoolique. Les noyaux secondaires étaient mal circonscrits, et cette apparence nous a paru pouvoir être attribuée à l'existence préalable de la cirrhose qui empêchait le développement régulier de ces noyaux métastatiques.

Abcès aréolaires du foie.

(N°s 76, 82 et 86.)

Les abcès aréolaires du foie ont été décrits par M. A. Chauffard (1883), qui leur assigna une origine biliaire. Puis MM. Achalme (1890) et Claisse (1891) en placèrent le point de départ dans les veines sus-hépatiques. Nous avons repris la question d'après quelques autres faits recueillis dans la littérature et d'après deux

observations personnelles : l'une concernait un abcès aréolaire d'origine biliaire, développé au cours d'une angiocholite calculeuse avec oblitération du cholédoque; l'autre était relative à des abcès aréolaires très nombreux et d'origine portale, compliquant une appendicite et renfermant le colibacille qui fut extrait par ponction pendant la vie. Dans ce dernier cas, les voies biliaires étaient respectées, ainsi que les veines sus-hépatiques. Au contraire il y avait des lésions de pyléphlébite et de sclérose périportale, en rapport avec la durée relativement longue des accidents.

En outre, nous avons observé encore une variété nouvelle et exceptionnelle de suppuration aréolaire dans le foie : il s'agit d'abcès cancéreux du foie, c'est-à-dire de noyaux de cancer secondaire envahis par un processus pyogène; en raison de la structure alvéolaire du néoplasme, ces abcès cancéreux affectaient la disposition aréolaire.

Nous avons conclu à la pluralité d'origine des abcès aréolaires dont le point de départ peut se trouver dans les différents systèmes canaliculaires du foie : voies biliaires, veines sus-hépatiques, veines portes. La structure aréolaire est déterminée sans doute, au cours de ces différentes suppurations hépatiques, par un ensemble de conditions communes, telles que le développement simultané de foyers purulents multiples en des points voisins et suivant un mode systématique, ainsi que la conservation et l'épaississement des travées conjonctives sur le territoire abcédé, sous l'influence d'un processus inflammatoire évoluant avec une certaine lenteur et aboutissant à la formation d'un réseau fibreux qui limite les aréoles résultant de la liquéfaction suppurative du parenchyme.

Tuberculose primitive de la rate.

(N° 184.)

Nous avons observé avec M. Castaigne une forme très spéciale de tuberculose splénique primitive, caractérisée par la prédominance des lésions hémorragiques et nécrotiques, en foyers multiples et disséminés. Par l'absence de sclérose et l'absence d'hyperglobulie, cette forme se distingue de plusieurs cas de tuberculose primitive de la rate publiés dans ces dernières années.

La pathologie expérimentale permet d'observer une forme analogue et montre bien aussi la diversité des lésions que peut produire la tuberculose dans la rate. Chez le cobaye tuberculeux, on peut trouver dans la rate des tubercules miliaires, des tubercules caséeux, de la sclérose tuberculeuse, enfin une énorme hypertrophie due principalement à des hémorragies intra-spléniques, comme dans la forme que nous avons observée chez l'homme. Ces hémorragies, chez le cobaye, peuvent déterminer la rupture de la rate : nous en avons observé plusieurs exemples.

Tuberculose expérimentale.

(Nos 212 et 236.)

Au cours des expériences que nous avons faites, avec M. le professeur Lannelongue et M. Gaillard, sur les conditions adjuvantes de la tuberculose chez le cobaye, nous avons pu observer une grande variété de lésions parmi lesquelles quelques-unes méritent d'être signalées.

Sur une série de 120 autopsies, nous avons noté souvent les pleurésies et péricardites : la pleurésie séro-fibrineuse existait 3 fois et la pleurésie purulente 4 fois; la péricardite séro-fibrineuse a été vue 6 fois, l'association de pleurésie et de péricardite 3 fois, et dans un cas avec suppuration. Fort souvent, il y avait des adhérences des plèvres et du péricarde. Chez deux animaux, il y avait même une *symphyse cardiaque* tuberculeuse, absolument complète dans un cas. La péritonite a été rencontrée 5 fois, dont 3 avec exsudats purulents.

Plusieurs fois nous avons trouvé des épanchements hémorragiques : hémorragie du péricarde seul chez un animal, du péricarde et du péritoine chez un second, *pachypéricardite hémorragique* avec épaississement et végétations de la séreuse chez trois autres. L'un de ces cas était particulièrement remarquable par l'abondance de l'hémorragie : le péricarde distendu avait le volume d'une grosse prune et pesait avec le cœur 25 gr. 50; cette lésion avait provoqué de l'ascite et une stase veineuse dans le foie, qui offrait l'aspect du foie muscade.

Chez 6 animaux nous avons observé la *rupture de la rate* avec une inondation hémorragique du péritoine. La rupture est due à des infarctus.

Nous signalerons aussi, chez un cobaye, une *tuberculose vertébrale* avec déviation angulaire, véritable gibbosité pottique, ayant entraîné une paraplégie.

TROISIÈME PARTIE

PATHOLOGIE SPÉCIALE

I. — MALADIES GÉNÉRALES

Fièvre typhoïde.

Pleurésies à bacilles d'Eberth.

(N° 171.)

Au cours de la fièvre typhoïde, les épanchement pleuraux provoqués par le bacille d'Eberth et donnant lieu à des signes cliniques de pleurésie ne sont pas d'une extrême fréquence. Nous en avons rapporté deux observations. L'une concerne une pleurésie séro-hématique, dont le liquide était plus agglutinant que le sérum sanguin, et doué, en outre, de propriétés bactéricides assez prononcées; il était pauvre en bacilles. La seconde observation est un cas de pleurésie d'abord hémorragique, puis purulente, qui devint abondante, nécessita l'empyème et guérit après l'intervention.

A propos de ce dernier cas, nous avons discuté les indications opératoires de l'empyème à bacille d'Eberth. En général, c'est plutôt alors que l'infection cesse d'être générale que survient la suppuration de la plèvre, de sorte qu'on a rarement la main forcée et qu'on peut le plus souvent attendre, pour opérer, la réparation des lésions intestinales et autres et l'amélioration du régime des échanges. En un mot, s'il serait coupable de trop attendre, il est sage aussi de savoir assez attendre[1].

Manifestations osseuses.

(Nos 99 et 187.)

Sans parler des complications produites par des infections secondaires, la fièvre typhoïde peut donner lieu à des manifestations osseuses fort diverses. La forme suppurée en est en quelque sorte la plus haute expression, surtout lorsqu'elle prend, comme dans un cas observé avec M. A. Broca, l'allure de l'ostéomyélite aiguë infectieuse. Mais le plus souvent l'ostéomyélite, même suppurée, a une

1. Ces observations ont inspiré la thèse de G. Labiche : « Des pleurésies à bacille d'Eberth », Paris, 12 janv. 1899, n° 139.

évolution moins vive et ressemble à une gomme syphilitique des os ou à un abcès froid. Il peut arriver même que le bacille d'Eberth disparaisse du pus. Lorsque le processus inflammatoire est moins violent, il ne se forme pas de pus, et le foyer ne contient que du sang, de la sérosité et des fongosités. Les foyers de ce genre peuvent se terminer par une exostose ou se résoudre entièrement. Parfois, il n'y a pas de tuméfaction appréciable, mais seulement une douleur nettement osseuse et bien localisée : il s'agit sans doute d'un foyer peu volumineux et central.

Enfin, on observe encore des douleurs osseuses diffuses, qu'on peut rattacher à une irritation de la moelle des os, soit par le bacille, soit même par ses toxines.

Les manifestations osseuses de la fièvre typhoïde forment donc une série tout à fait comparable à celles de la sypbilis, dont l'action se traduit 1° par la gomme, qui est la lésion la plus intense, à la fois productive et destructive, 2° par les exostoses, lésions exclusivement productives, 3° enfin par les simples douleurs ostéocopes correspondant au processus le moins violent[1].

Myosite suppurée.

(N° 95.)

Les myosites suppurées sont une complication exceptionnelle de la fièvre typhoïde. Nous en avons observé un cas : la lésion siégeait dans le muscle grand droit de l'abdomen; le foyer renfermait le bacille d'Eberth, associé au staphylocoque blanc[2].

Complications cutanées.

(N° 87.)

A propos d'une communication de M. Chauffard sur l'origine exogène des complications cutanées de la fièvre typhoïde, nous avons produit à l'appui de cette opinion une petite statistique de 26 cas. Il en ressort que les accidents suppuratifs ou gangréneux ont été particulièrement fréquents chez les malades qui avaient été baignés dans une baignoire commune, c'est-à-dire dans une baignoire qui servait en même temps pour deux malades. Cette statistique établit l'influence de la contagion de ces accidents cutanés par l'eau des bains.

Streptococcies.

Pyohémie streptococcique.

(N° 46.)

Chez un homme atteint de *broncho-pneumonie* double, à forme typhoïde, se

1. Ces vues et les observations recueillies dans notre service ont inspiré la thèse de A. Ruais : « Contribution à l'étude des manifestations osseuses de la fièvre typhoïde », Paris, 13 juill. 1899, n° 528.

2. Cette observation forme le fond de la thèse de A. Someil : « Les abcès musculaires dans la fièvre typhoïde », Paris, 1894.

développa un *phlegmon de l'œil* et une *phlébite des sinus*, toutes lésions renfermant le streptocoque. Les reins présentaient des lésions tout à fait comparables à celles que produit expérimentalement la streptococcie généralisée.

Streptococcie apyrétique.

(N° 88.)

Chez une femme atteinte d'*endocardite végétante* à streptocoque, d'*apoplexie pulmonaire* et de *purpura*, nous avons trouvé à l'autopsie une *péritonite* qui s'était développée d'une façon tout à fait latente. L'*apyrexie* avait été complète.

Colibacilloses.

Péritonite puerpérale à colibacille.

(N° 91.)

La péritonite puerpérale n'est pas exclusivement produite par le streptocoque . le colibacille est capable de la provoquer.

Abcès colibacillaires de l'anus.

(N° 67.)

A l'état de santé la flore microbienne de l'organisme varie suivant les régions A l'état pathologique, la nature des infections offre aussi certaines prédilections régionales. Aussi trouve-t-on souvent le colibacille dans les abcès de la marge de l'anus. Nous en avons rapporté deux cas avec M. le professeur Lannelongue. Ces faits, devenus aujourd'hui d'une grande banalité, étaient alors fort peu étudiés.

Fièvre urétrale.

(N° 49.)

Avec M. H. Hartmann, nous avons rapporté une observation qui éclaire la pathogénie de la fièvre urétrale. Un malade atteint d'infection urinaire avait de grands accès fébriles chaque fois qu'au lieu d'uriner par la sonde il urinait spontanément à plein jet et introduisait dans l'urètre excorié une certaine quantité de son urine septique. Cette urine renfermait le colibacille

II. — PARASITES ANIMAUX

Traitement des kystes hydatiques.

(N°s 174 et 277.)

On connaît les propriétés tænicides de l'extrait de fougère mâle. En 1894 nous avons essayé l'action de ce médicament dans le traitement d'un kyste hydatique du foie, en l'injectant dans la poche kystique en solution huileuse. Une ponction faite quelques jours après nous montra, par les modifications du liquide et la présence de nombreux débris hydatiques, que le parasite avait été tué.

Depuis, avec M. Lauhry, nous avons ainsi traité, à quelques jours d'intervalle, deux kystes hydatiques du foie coexistant chez le même malade et formant une volumineuse tumeur. Nous avons revu le malade trois mois après et la tumeur avait disparu.

Ladrerie humaine.

(N° 206.)

Le diagnostic de la ladrerie est toujours difficile et ne se fait guère que par l'extirpation et l'examen d'une des tumeurs. Dans un cas observé avec M. Lœper, nous avons constaté l'existence d'une éosinophilie que nous avons rapprochée de celle qui accompagne d'autres affections vermineuses et qui aiderait peut-être à reconnaître la maladie.

Comme exemple de la difficulté du diagnostic de la ladrerie, nous avons cité le cas d'une malade atteinte de tumeurs sous-cutanées multiples et de tænia : on sait que le tænia intestinal coexiste souvent avec les tumeurs ladriques. Mais il s'agissait de simples lipomes multiples, comme le prouva la biopsie.

III. — AFFECTIONS DE L'APPAREIL CIRCULATOIRE

Paralysies transitoires d'origine cardiaque.

(N° 148.)

Nous avons fait connaître, avec M. L. Lévi, l'existence de paralysies transitoires d'origine cardiaque.

Dans un premier cas, il s'agissait d'une paralysie faciale du type cortical, survenue en pleine crise d'asystolie ; à l'autopsie on ne trouva dans l'encéphale que de l'œdème et de la congestion, sans altération des vaisseaux. Un second cas con-

cerne une paralysie faciale du type bulbo-protubérantiel, c'est-à-dire périphérique pour le domaine du facial et accompagnée de paralysie de la 6e paire du même côté et de paralysie des membres du côté opposé ; la paralysie fut légère et disparut en quatre jours.

Ces paralysies ne sont pas dues à des lésions grossières de l'encéphale, telles qu'hémorragies ou ramollissement, mais elles relèvent de *troubles circulatoires*, congestifs et œdémateux, ainsi que de *phénomènes toxiques* engendrés par la cachexie cardiaque. Sous ce rapport, il y a lieu de comparer ces paralysies transitoires à celles qu'on observe dans les affections hépatiques, ou encore dans l'urémie ; nous avons rapporté deux cas appartenant à cette dernière catégorie, avec vérification nécroscopique.

Enfin, entre ces paralysies transitoires et les paralysies par grosses lésions encéphaliques en foyer, nous avons fait connaître un groupe de faits intermédiaires, celui des paralysies par *embolies microscopiques* du cerveau au cours d'une endocardite végétante.

Oblitération de la veine cave supérieure.

(N° 124.)

Nous avons observé un cas d'oblitération de la veine cave supérieure remarquable par le développement considérable de la circulation collatérale, développement qui avait coïncidé avec une amélioration très marquée des accidents subjectifs et objectifs de stase veineuse.

Phlébite rhumatismale.

(N° 117.)

Le rhumatisme peut provoquer des phlébites, tantôt légères, tantôt graves. Nous avons observé deux cas de formes très légères, survenant en pleine attaque de rhumatisme aigu et disparaissant rapidement, ce qui donne à penser qu'il s'agissait de phlébite arrêtée au stade préoblitérant, se traduisant seulement par une douleur sur le trajet veineux, un léger œdème et un peu d'induration des vaisseaux.

Nous avons observé aussi des cas semblables dans la grippe.

IV. — AFFECTIONS DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE

Insufflation d'air dans les pleurésies.

(N° 291.)

L'insufflation d'air stérilisé dans la plèvre, ou perflation pleurale, a été appliquée par MM. Vaquez et Quiserne au traitement des pleurésies récidivantes. Avec M. H. Grenet, nous l'avons employée dans 10 cas. Sur 6 pleurésies séro-fibrineuses ainsi traitées, une seule a récidivé, chez un cardiaque asystolique. Dans une pleurésie purulente tuberculeuse, une longue rémission a suivi l'injection. Une pleurésie purulente pneumococcique, une pleurésie chyliforme et une pleurésie hémorragique sarcomateuse ont récidivé.

Mais le résultat le plus remarquable que nous ayons obtenu est la suppression des accidents de décompression, tels que dyspnée, douleur, toux, malgré une évacuation copieuse : nous avons pu, dans le cas de pleurésie purulente tuberculeuse, évacuer sans inconvénient en une séance 4.250 centimètres cubes de pus, en injectant 2.275 centimètres cubes d'air. Aussi pensons-nous que c'est par excellence le traitement des accidents de la ponction évacuatrice. On peut, d'ailleurs, obtenir très simplement, comme nous l'avons indiqué, un dispositif propre à faire cette insufflation.

Un autre résultat intéressant de nos observations, c'est que l'injection d'air donne lieu très rarement aux bruits amphoriques et métalliques qui caractérisent le pneumothorax : il ne suffit donc pas de la présence de liquide et de gaz dans la plèvre malade pour que ces bruits se produisent nécessairement.

Pleurésie putride.

(N° 151.)

On sait aujourd'hui que, contrairement à une opinion longtemps classique, des gaz peuvent se former dans la plèvre, par suite d'une pleurésie putride, sans qu'il y ait perforation du poumon.

A propos d'un cas de ce genre, publié par MM. Widal et Nobécourt, et terminé par la mort, nous en avons rapporté un autre : une pleurésie putride s'était développée sans gangrène pulmonaire ni pleurale, et, à la suite de ponctions, un phlegmon gazeux s'était formé sous la peau de la paroi thoracique. Notre observation montre que cette forme grave de pleurésie n'est pourtant pas au-dessus des ressources de l'intervention, car l'opération de l'empyème fut pratiquée, elle donna issue à un pus fétide et à des gaz, et le malade guérit.

Mesure des épanchements pleuraux.

(N° 270.)

M. Niclot avait imaginé un procédé très ingénieux pour déterminer le volume des épanchements pleuraux : il consiste à injecter dans la plèvre une dose connue de bleu de méthylène et, en retirant ensuite un peu de liquide, à évaluer la dilution subie par la matière colorante.

La technique indiquée par M. Niclot nécessitant une instrumentation qui n'est pas toujours sous la main de tout praticien, nous avons proposé de la simplifier. Il suffit d'avoir une solution de bleu, une seringue ordinaire, un aspirateur ou une seringue de 10 ou 20 centimètres cubes, des verres, une bouteille d'un litre et une cuillère à café.

On retire d'abord environ 25 centimètres cubes de liquide pleural et on injecte une dose connue de bleu. Au bout d'une dizaine de minutes, on retire de nouveau 25 centimètres cubes du liquide, qui sort plus ou moins teinté. On verse dans deux verres pareils une même quantité d'eau et une même quantité des deux échantillons du liquide pleural extraits avant et après l'injection ; puis on colore celui qui ne l'est pas, jusqu'à obtenir l'égalité des teintes, en y versant par cuillerées une solution de bleu prise comme étalon et préparée en versant dans un litre d'eau autant de bleu qu'on en a mis dans la plèvre. Chaque cuillerée ainsi ajoutée correspond à un litre d'épanchement. On peut pousser l'approximation jusqu'au demi-litre[1].

Ce procédé n'est applicable, bien entendu, qu'aux épanchements séro-fibrineux et non cloisonnés.

V. — AFFECTIONS DE L'APPAREIL DIGESTIF

Parotidites.

Parotidites chroniques.

(N°s 129 et 130.)

La *parotidite saturnine* a une évolution chronique. Mais elle peut présenter des poussées aiguës, avec un gonflement qui rappelle les oreillons. Nous en avons rapporté deux cas : dans l'un la cause provocatrice de la tuméfaction aiguë avait été l'ingestion d'iodure de potassium; dans l'autre, une stomatite qui a peut-être agi simplement en déterminant une hypersécrétion salivaire, ou bien en causant une oblitération inflammatoire des canaux excréteurs.

1. Les recherches faites par ce moyen dans notre service ont servi de base à la thèse de B. Granier : « Le diagnostic de l'abondance des épanchements pleuraux. Évaluation quantitative des épanchements par le bleu de méthylène. » Paris, 18 décembre 1902.

Nous avons observé aussi un malade chez lequel une stomatite d'origine dentaire, au voisinage de l'orifice du canal de Sténon, paraissait également avoir joué un rôle dans le développement d'une parotidite chronique unilatérale : ce malade, syphilitique, avait pris beaucoup d'iodure de potassium, et peut-être l'*iodisme* avait-il exercé chez lui l'action préparatoire qui, dans le cas précédent, revenait au saturnisme [1].

Fluxion parotidienne.

(N° 190.)

Dans les maladies aiguës, à côté de la parotidite proprement dite, il y a lieu de faire place aux simples fluxions parotidiennes qui se résolvent promptement. Nous en avons observé un cas au cours d'une pneumonie : le gonflement était unilatéral et considérable, il disparut en quelques jours.

Ptyslisme et sialorrhée.

(N° 101.)

De même que l'on distingue la pollakiurie ou miction fréquente de la polyurie ou sécrétion exagérée des reins, de même il y a lieu de séparer, parmi les faits souvent confondus sous les dénominations équivalentes de salivation, sialorrhée, ptyalisme, deux éléments très différents sous le rapport de la physiologie pathologique : ce sont le rejet fréquent de la salive par expuition (*ptyalisme*) et sa sécrétion excessive (*sialorrhée*).

Nous avons observé, avec M. Jules Renault, deux malades, neurasthéniques et dyspeptiques, qui crachaient sans cesse, ne pouvant avaler leur salive, à cause de la sensation désagréable qu'elle provoquait. Mais la sécrétion n'était pas excessive, la salive avait une composition normale, et le ptyalisme ne fut pas modifié par l'atropine, mais disparut avec la dyspepsie.

Vomissements gravidiques.

(N° 217.)

Tout vomissement nécessite l'excitation d'un centre bulbaire, soit par une substance toxique émétisante, soit par une impression nerveuse centripète. Mais l'excitabilité de ce centre n'est pas la même chez tous les sujets et on peut dire qu'il existe une aptitude vomitive, comme il existe une aptitude convulsive.

Dans les vomissements gravidiques, cette aptitude vomitive existe souvent. Quant à sa cause excitatrice, si elle est fréquemment de nature toxique (auto-intoxi-

1. Ces observations et quelques autres ont inspiré la thèse de F. Croutes : « Contribution à l'étude de la parotidite saturnine. » Paris, 17 décembre 1896.

cation), elle peut aussi être locale et siéger dans l'estomac. Nous avons observé 3 cas de vomissements graves, c'est-à-dire intermédiaires entre les vomissements simples et les vomissements incoercibles de la grossesse, dans lesquels la guérison résulta d'une thérapentique stomacale : médication alcaline dans un cas, et lavage de l'estomac dans les deux autres.

De plus, le terrain névropathique exerce aussi une action prédisposante : nos 3 malades étaient névropathes.

Coexistence d'ulcère de l'œsophage et d'ulcère de l'estomac.

(N° 62.)

L'ulcère simple de l'œsophage a été assimilé à l'ulcère simple de l'estomac. Parmi les raisons qui ont été invoquées à l'appui de cette opinion se trouve la coexistence possible des deux lésions. Mais les faits de ce genre sont exceptionnels. Nous en avons observé un exemple ; il s'agissait d'un ulcère de l'estomac en évolution et d'une cicatrice d'ulcère de l'œsophage.

Complications infectieuses du cancer gastrique.

(Nos 82, 103 et 121.)

Les accidents infectieux, au cours du cancer gastrique, se développent dans deux ordres de conditions différentes.

Dans un premier groupe de faits, l'infection est d'origine gastrique : l'ulcération néoplasique est une porte d'entrée toute prête pour les microbes, et la cachexie cancéreuse ainsi que l'inanition leur rendent aisée la prise de possession des tissus. L'infection ainsi réalisée peut consister en lésions de voisinage dont la plus rare est le phlegmon de la paroi même de l'estomac, et dont la plus fréquente est la péritonite qui se produit soit par propagation, soit par perforation. Si cette péritonite se localise, elle peut donner lieu à un foyer circonscrit, phlegmoneux ou gangréneux, qui s'ouvre soit à l'extérieur, soit dans l'estomac, soit dans ces deux directions à la fois, donnant lieu aux fistules gastro-cutanées. Nous avons rapporté deux observations de cette complication, avec la bibliographie des cas semblables. L'infection, partie de l'estomac, peut aussi se développer à distance et provoquer des lésions plus ou moins lointaines : nous avons rapporté des cas personnels et fort rares de pyléphlébite compliquant un cancer gastrique et d'abcès du foie développés dans des noyaux cancéreux secondaires. Enfin, quand les microbes ont pénétré dans la circulation générale, l'infection prend la forme septicémique décrite par Hanot, ou la forme pyohémique, avec suppurations métastatiques dans les organes ou les séreuses.

Tous ces faits d'infection à point de départ stomacal doivent être réunis en un même groupe qui constitue ce que nous avons proposé d'appeler les *formes septiques* du cancer de l'estomac.

Dans un autre groupe de faits, l'infection ne prend pas naissance dans l'estomac. Le cancer n'intervient qu'en affaiblissant la résistance du terrain. Ce sont les infections pulmonaires qui sont les plus nombreuses complications de cet ordre : on peut voir notamment la pneumonie et la tuberculose.

Ces diverses complications sont parfois d'un diagnostic difficile. C'est à elles que sont dues les poussées fébriles qui ne sont pas très rares dans le cours du cancer de l'estomac. Elles peuvent abréger la durée de la maladie; elles jouent sans doute un rôle dans le complexus de la cachexie cancéreuse.

Parmi les difficultés de diagnostic que présentent parfois les infections surajoutées au cancer de l'estomac, il en est une qui est particulièrement intéressante et dont nous avons rapporté un exemple : c'est la tuberculose des ganglions cervicaux, simulant l'adénopathie cancéreuse.

Inversement, la tuberculose, lorsqu'elle prend une allure torpide chez un sujet âgé, et qu'elle s'accompagne de troubles gastriques prononcés et d'adénopathies cervicales, peut faire croire à l'existence d'un cancer gastrique qui n'existe pas. De même des accidents septiques, compliquant une tumeur bénigne, comme un fibrome de l'utérus, peuvent faire croire à une tumeur maligne de cet organe. Nous avons rapporté deux exemples d'erreurs semblables[1].

VI. — AFFECTIONS DU FOIE

Infection dans le cancer du foie.

(Nos 109 et 82.)

Dans un cas de cancer secondaire du foie, consécutif à un cancer primitif de l'estomac, nous avons vu l'infection secondaire provoquer la suppuration des nodules hépatiques et réaliser ainsi des *abcès cancéreux* du foie.

La *fièvre* survient parfois dans le cancer du foie. Dans deux cas de cancer primitif avec températures fébriles (de 38°8 et 41°5), nous avons obtenu, avec le sang hépatique retiré par ponction pendant la vie, des cultures de staphylocoque.

Ces faits sont à rapprocher des accidents infectieux que nous avons décrits dans le cancer gastrique, et aussi de l'envahissement agonique du foie par les microbes que nous avons étudié ailleurs (p. 57).

1. Nos observations ont servi de base à la thèse de Hérard de Bessé : « Des formes septiques du cancer de l'estomac (complications infectieuses, formes pyohémiques et septicémiques) », Paris, 1896.

Complications hépatiques de l'appendicite.

(N° 86.)

Les abcès du foie sont une des plus dangereuses complications de l'appendicite; signalés autrefois dans un assez grand nombre d'observations relatives aux lésions de la région iléo-cæcale, ils avaient été laissés de côté dans les travaux qui avaient établi la notion de l'appendicite. Nous avons rappelé l'attention sur l'infection hépatique et sur ses dangers, à propos d'un cas d'abcès aréolaires du foie développés au cours d'une appendicite[1].

Nous avons mis en relief les difficultés que présente le diagnostic de ces complications infectieuses et le caractère souvent insidieux de l'appendicite qui leur donne naissance. Nous avons décrit les étapes que l'invasion microbienne, partie de l'appendice, peut parcourir : d'abord le foie qui, le plus souvent, arrête et concentre sur lui tout l'effort des germes pathogènes, mais qui se laisse parfois forcer, de sorte que les désordres infectieux peuvent ensuite s'échelonner dans les poumons, puis, par l'intermédiaire de la circulation artérielle, dans la rate, le rein, le cerveau. En outre, nous avons envisagé la possibilité de complications hépatiques moins bruyantes et non suppurées, et même de cirrhoses à point de départ appendiculaire.

Enfin, nous avons souligné l'intérêt pratique qui s'attache à l'étude des infections hépatiques d'origine appendiculaire, en faisant remarquer qu'une intervention chirurgicale précoce pourrait seule en prévenir le développement et les dangers.

M. le professeur Dieulafoy a, par la suite, développé magistralement l'histoire des divers accidents hépatiques dont l'ensemble constitue le « foie appendiculaire ».

Diagnostic des abcès du foie à symptômes pleuraux.

(N° 284.)

Le diagnostic entre certains abcès volumineux de la convexité du foie et la pleurésie purulente est parfois difficile. A l'occasion d'un cas d'abcès hépatique pris pour une pleurésie, rapporté par Hanot, nous en avons publié un semblable, et depuis nous en avons observé encore un autre. Les difficultés viennent de ce que ces abcès se développent insidieusement et déterminent surtout des symptômes thoraciques, et de ce que la dysentérie est légère, non caractéristique, ou même tout à fait absente. De plus, la ponction ramène du pus qui ne donne pas de cultures sur les milieux usuels, de même que le pus tuberculeux. Il peut même arriver que le sujet présente en même temps des lésions tuberculeuses. Enfin, ce

1. Ce cas et la bibliographie que nous avons rassemblée ont servi de base à la thèse de notre élève L. Bertbelin : « Complications bépatiques de l'appendicite ». Paris, 6 juin 1895.

qui complique encore le diagnostic clinique, c'est que l'abcès du foie peut s'accompagner d'un peu d'épanchement liquide dans la plèvre.

Pour faciliter ce diagnostic, nous avons proposé de pratiquer la radioscopie, après avoir évacué une partie du pus et l'avoir remplacé par de l'air stérile insufflé dans la cavité. En cas d'abcès du foie, la zone gazeuse transparente est surmontée de l'ombre diaphragmatique en bandelette arciforme. En cas de pleurésie, l'aspect est celui du pneumothorax.

Dans un cas de pleurésie purulente tuberculeuse qui nous inspirait quelques doutes, ce procédé d'examen a tranché la question en faveur de la pleurésie, dont nous avons pu vérifier plus tard l'existence à l'autopsie.

Oblitération partielle de la veine porte.

(N° 103.)

Dans un cas de pylépblébite compliquant un cancer de l'estomac et déterminant l'oblitération d'une branche intra-hépatique de la veine porte, nous avons noté, à la fin de la maladie, la prostration, la somnolence, la tendance à l'hypothermie. Il y avait là comme une ébauche du syndrome observé à la suite de la ligature brusque et complète du tronc de la veine porte dans les expériences physiologiques de Schiff, Cl. Bernard, Oré, Roger.

VII. — AFFECTIONS DE L'APPAREIL URINAIRE

Séparation des urines de chaque rein.

(N°s 290 et 292.)

La séparation des urines de chaque rein, qui a rendu tant de services à la chirurgie urinaire, donne parfois aussi, quoique dans des circonstances beaucoup plus rares, des indications intéressantes dans les affections médicales. Chez un cardiaque atteint d'un infarctus considérable de l'un des reins, l'examen des urines séparées de chaque côté a montré que le rein malade sécrétait beaucoup moins d'urine, mais que cette urine contenait le même taux d'urée à peu près que celle du côté sain. En effet, les parties de parenchyme épargnées par l'infarctus fonctionnaient à peu près dans les mêmes conditions que le rein sain ; le champ de la dépuration urinaire était seulement réduit, mais la qualité sécrétoire était conservée, contrairement à ce qui a lieu d'ordinaire dans les lésions plus ou moins diffuses des néphrites[1].

1. Ces recherches, faites à notre instigation, ont inspiré la thèse de A. Préciado y Nadal : « La séparation intra-vésicale des urines dans les lésions rénales dites médicales ». Paris, 23 avril 1903, n° 284.

Albuminurie orthostatique.

(Nos 109, 201 et 230.)

L'albuminurie orthostatique est souvent compatible avec une santé parfaite en apparence. Mais entre ces cas très bénins et les néphrites véritables, il y a toute une série d'intermédiaires. Nous avons rapporté, avec M. Lœper, une observation d'albuminurie orthostatique, offrant le caractère familial, car elle existait chez les deux sœurs, et dans laquelle les deux malades présentaient quelques signes d'insuffisance rénale, attestée par l'épreuve du bleu de méthylène et par la cryoscopie.

D'autre part nous avons signalé un cas de néphrite diphtérique au cours de laquelle l'albuminurie prit, pendant quelque temps, le caractère orthostatique. L'examen des faits montre que, à côté d'albuminuries purement orthostatiques, il est des cas où cette albuminurie orthostatique n'est que le prélude d'une albuminurie permanente et enfin d'autres cas où l'albuminurie permanente subit des recrudescences orthostatiques. La chaîne est donc continue entre les cas légers à pronostic bénin et les cas graves relevant d'une néphrite à évolution progressive.

Nous en avons conclu que l'albuminurie orthostatique ne constitue nullement une entité nosographique : il y a seulement des albuminuries particulièrement sensibles à l'influence orthostatique; leurs causes sont variées, leur évolution diffère également et de même aussi leur pronostic.

Nous avons critiqué à ce propos la qualification de fonctionnelle attribuée parfois aux albuminuries curables. Car la guérison clinique n'implique pas forcément l'intégrité anatomique, et la sclérose progressive de quelques glomérules qui laissaient échapper l'albumine peut expliquer la disparition de l'albuminurie. D'autre part, pour que des membranes imperméables, comme celles du rein normal, à l'albumine, lui deviennent perméables, il faut qu'elles subissent une modification physique qui, même transitoire, n'en constitue pas moins un changement matériel peu compatible avec l'idée qui s'attache au terme de fonctionnel.

Albumine acéto-soluble.

(No 154.)

M. Patein a rencontré dans l'urine une albumine soluble dans l'acide acétique après coagulation par la chaleur. Nous en avons observé un cas, avec MM. E. Weil et Gourdet, chez un malade brightique. L'albumine acéto-soluble ne se montra, du reste, dans l'urine du malade que d'une façon passagère.

Modifications de l'urine à la suite de l'absorption des sucres.

(No 168.)

L'action diurétique des sucres est bien connue, notamment depuis les recherches physiologiques de MM. Ch. Richet et R. Moutard-Martin. Avec

M. Émile Weil, nous l'avons constatée également chez les malades, aussi bien après l'ingestion qu'après l'introduction rectale ou l'injection sous-cutanée. Il suffit même souvent d'une faible dose (quelques grammes) introduite sous la peau pour provoquer une diurèse abondante. Nous avons observé ce fait avec différents sucres : saccharose, lactose, glycose, lévulose, sucre interverti, maltose, galactose[1].

L'urée est souvent augmentée à la suite de l'absorption des sucres. Mais c'est un fait inconstant. Il en est de même quelquefois pour les autres matériaux de l'urine.

Après l'absorption d'une grande quantité de sucre par la bouche ou le rectum, nous avons vu parfois survenir l'indicanurie et l'urobilinurie : nous avons attribué ces phénomènes à un surmenage passager du foie.

Mort subite dans la tuberculose surrénale sans mélanodermie.

(N° 196.)

La mort subite s'observe parfois dans la maladie d'Addison. Nous en avons observé un cas, présentant cette particularité qu'il s'agissait non du syndrome addisonien proprement dit, mais d'une caséification totale des capsules surrénales sans mélanodermie.

La maladie s'était seulement traduite par une faiblesse inexpliquée et par des troubles nerveux indépendants de toute lésion matérielle du système nerveux central ou périphérique.

VIII. — AFFECTIONS CUTANÉES

Gangrènes médicales de la peau.

(N° 85.)

Nous avons exposé, dans une leçon clinique, la pathogénie des gangrènes médicales de la peau. Elle se réduit à un petit nombre de facteurs qui sont : le défaut d'irrigation sanguine, la suppression de l'influence régulatrice du système nerveux sur la nutrition, et l'action traumatique ou toxique des microbes. En d'autres termes les tissus meurent par inanition, par paralysie, et par blessure ou empoisonnement.

L'oblitération vasculaire par thrombose ou embolie est le mode pathogénique le plus simple à concevoir. Nous avons montré, par des exemples personnels, que, dans les cas d'oblitération septique, la gangrène est plus étendue et plus rapide que dans les cas d'oblitération aseptique.

1. Nos observations ont servi de base à la thèse de G. Mayard : « Les sucres comme diurétiques », Paris, 7 juill. 1898, n° 466.

L'action nerveuse est plus complexe. Un type de transition entre les gangrènes de cause vasculaire et de cause nerveuse est représenté par la gangrène des névrites d'origine vasculaire, produite par l'artérite des vaisseaux nourriciers des nerfs, que nous avons décrite avec M. Joffroy.

A propos des gangrènes de cause nerveuse, nous avons insisté sur la nécessité de faire une distinction nosographique entre la maladie de Raynaud et la gangrène massive symétrique, qui ont été souvent confondues. L'affection décrite par Raynaud est essentiellement bénigne et parcellaire. La gangrène massive est au contraire grave et étendue. Le mécanisme pathogénique peut présenter certaines analogies dans les deux cas, mais le type clinique est fort différent.

Dans les infections et dans le diabète, les gangrènes cutanées ne se produisent pas par un mécanisme unique, mais relèvent de facteurs très différents suivant les cas.

Eruption cutanée produite par l'acide picrique.

(N° 206.)

Nous avons vu, avec M. Clerc, l'application légère d'acide picrique, pour une brûlure, provoquer un exanthème scarlatiniforme généralisé, avec vésicules sur la face et phlyctènes aux mains et aux pieds. Il s'agit là d'une intolérance remarquable à l'égard de ce médicament.

Ce cas est intéressant, en outre, par l'existence de l'éosinophilie que nous avons constatée chez le malade, et que nous avons produite expérimentalement chez le chien par l'injection sous-cutanée d'acide picrique.

Tuberculose cutanée.

(N° 35.)

Les gommes tuberculeuses, développées dans le tissu cellulaire sous-cutané, peuvent, en s'ouvrant au dehors, inoculer secondairement la peau. Nous avons observé un cas de tuberculose verruqueuse de la peau, à lésions multiples, qui avait cette origine.

Herpès consécutif à la cocaïnisation médullaire.

(N° 255.)

Nous avons rapporté trois cas d'herpès de la face survenu à la suite de la cocaïnisation médullaire par injection intra-arachnoïdienne. Précédé de phénomènes immédiats, consistant en céphalée, vomissements et ascension de température, l'herpès était bilatéral.

Ces faits contribuent à établir l'origine toxique et trophonévrotique des herpès fébriles.

Purpura orthostatique.

(N° 307.)

Le passage de la position couchée à la station verticale peut faire reparaître le purpura. Nous en avons observé avec M. Grenet un cas particulièrement démonstratif, puisqu'il a suffi au malade de se lever et de rester assis pendant trois heures sans marcher, pour provoquer le retour des taches.

IX. — AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX

Syringomyélie.

Maladie de Morvan.

(N°s 29, 30, 34, 43 et 44.)

En juillet 1890, nous avons publié, avec M. le professeur Joffroy, la première autopsie de maladie de Morvan, qui ait été faite dans de bonnes conditions, et nous avons trouvé une syringomyélie.

Il n'existait jusque là, dans la littérature relative à la maladie de Morvan, qu'un cas dans lequel la moelle eût fait l'objet d'un examen : ce cas avait été publié par MM. Gombault et Reboul (1889). Mais l'examen avait été pratiqué dans des conditions défavorables, qui empêchaient de conclure à autre chose qu'à l'existence d'une lésion spinale de nature indéterminée. A cette époque même, la plupart des auteurs s'efforçaient de séparer la maladie de Morvan de la syringomyélie, et Roth était le seul observateur qui d'après la simple comparaison des symptômes, pensât que les deux affections n'en faisaient qu'une.

La conclusion de notre premier travail fut que la syringomyélie peut avoir pour expression clinique le syndrome décrit comme une entité morbide sous le nom de maladie de Morvan [1].

Cette conclusion ayant été combattue, sans qu'on apportât, il est vrai, contre elle aucun fait nouveau, nous avons dû réfuter l'opinion dualiste et développer les divers arguments qui plaidaient en faveur de notre conception.

En particulier nous avons montré que les névrites périphériques, rencontrées par MM. Gombault et Reboul et par nous-mêmes, n'étaient qu'un élément accessoire, que leur intensité était variable et que leurs caractères anatomiques ne présentaient rien de spécifique. Les épaississements nodulaires que nous avions décrits sur quelques filets nerveux dans notre première autopsie et que nous avons retrouvés ensuite dans une seconde, n'ont même rien de spécial à la maladie de

(1) Ces premières recherches ont inspiré la thèse de Louazel : « Contribution à l'étude de la maladie de Morvan », Paris, 1890.

Morvan ; car ils ont été rencontrés par d'autres observateurs dans des cas extrêmement variés, notamment dans les névrites, dans la syringomyélie. C'est donc la lésion spinale qui est surtout en cause dans les manifestations cliniques du syndrome de Morvan.

Enfin nous avons insisté sur les analogies que présente le tableau symptomatique dans les formes habituelles de la syringomyélie et dans la maladie de Morvan. Ainsi les panaris peuvent se rencontrer dans la syringomyélie ordinaire. Quant aux troubles de la sensibilité, ils ne permettent pas non plus d'établir une distinction précise entre les deux affections. En effet, la dissociation syringomyélique de l'anesthésie existe parfois au début de la maladie de Morvan et, d'autre part, l'anesthésie uniforme, dont Morvan s'était efforcé de faire le signe différentiel, caractérisant la maladie qui porte son nom, n'est point rare dans les diverses formes de la syringomyélie. Il y a donc en clinique tous les intermédiaires entre les types habituels de la syringomyélie et le type Morvan.

Un fait recueilli dans le service de M. le professeur Debove, nous a montré la combinaison des panaris de Morvan avec les signes de la syringomyélie classique et notamment l'anesthésie dissociée.

Une seconde autopsie de maladie de Morvan est venue, en 1891, fortifier les conclusions qui précèdent et montrer de nouveau la syringomyélie comme substratum anatomique du syndrome de Morvan. Très peu de temps après, M. Prouff (de Morlaix) publiait une troisième autopsie également confirmative; plusieurs autres ont été rapportées par la suite[1].

D'ailleurs, depuis cette époque, notre opinion a été confirmée par presque toutes les observations nouvelles de maladie de Morvan. Charcot l'avait adoptée entièrement et avait décrit dans ses leçons la *syringomyélie type Morvan*.

Anesthésie dissociée.

(N°s 29, 30, 37, 44 et 110.)

L'anesthésie dissociée est un symptôme extrêmement précieux pour le diagnostic de la syringomyélie. Mais ce signe n'est ni constant ni pathognomonique. Nous avons, en effet, observé un cas de syringomyélie qui fut une trouvaille d'autopsie et dans lequel l'examen attentif de la sensibilité, fait en vue de la recherche de l'hystérie, n'avait révélé aucun trouble, en particulier pas d'analgésie. Dans une autre observation clinique, où la syringomyélie se traduisait par l'atrophie du type Aran-Duchenne, la scoliose et l'exagération des réflexes rotuliens, l'anesthésie dissociée n'existait que sur un territoire extrêmement limité, figurant une demi-ceinture (fig. 35). Enfin, il est des cas de syringomyélie dans lesquels l'anes-

(1) Les points essentiels de nos recherches, en ce qui concerne l'anesthésie dissociée, les formes latentes de la syringomyélie, le type Morvan, la nature des lésions, sont développés dans la thèse de Critzmann : « Essai sur la syringomyélie », Paris, 1892.

thésie frappe tous les modes de la sensibilité et ne présente aucune dissociation : c'est ce qui se voit, en particulier, dans la maladie de Morvan.

D'autre part, l'anesthésie dissociée se rencontre en dehors de la syringomyélie, dans l'hystérie, le tabes, l'hématomyélie, les névrites. Suivant une loi générale de

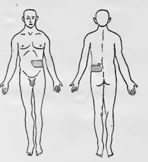


Fig. 35. — Territoire d'anesthésie dissociée figurant la topographie du zona, dans un cas de syringomyélie.

la pathologie nerveuse, ce symptôme dépend du siège de la lésion et non de sa nature.

Ankylose spondylo-rhizomélique.

(N° 192.)

Chez un malade atteint de syringomyélie nous avons observé une rigidité de la portion cervico-dorsale du rachis et une ankylose des épaules, représentant en quelque sorte un type supérieur de spondylose rhizomélique, et en rapport sans doute avec la lésion médullaire prédominant à la région cervicale.

Ce malade présentait, en outre, la déformation du thorax en bateau et s'était fait auparavant une fracture de l'avant-bras sous l'influence d'un choc léger, ce qui dénotait une altération trophique du squelette.

Tabes.

Gangrène des extrémités dans le tabes.

(N° 20.)

Le gangrène des extrémités est une complication très rare du tabes, dont nous avons rapporté un cas avec M. le professeur Joffroy.

Quelques observations ont été publiées postérieurement par Kornfeld, Pitres, Fournier.

Arthropathies tabétiques.

(N° 78.)

On décrit deux types d'artbropathies dans le tabes : le type atrophique, étudié particulièrement par Charcot, et le type hypertrophique. On a discuté les causes qui déterminaient le développement de l'un ou l'autre de ces types. Or, ces causes ne tiennent ni à la forme particulière du tabes, ni aux conditions générales du sujet, car on peut trouver les deux types réunis chez le même malade. Nous avons observé un cas dans lequel, chez un tabétique présentant des arthropathies hypertrophiques des deux hanches, se développa une arthropathie atrophique de l'épaule.

Paraplégie spasmodique familiale.

(N° 131.)

Il n'existait encore qu'un petit nombre d'observations de paraplégie spasmodique familiale lorsque nous avons rapporté, avec M. H. Fresson, le cas de deux sœurs qui en étaient atteintes. Le début en avait été relativement précoce, à un an et à seize mois, et il avait eu lieu à la suite d'affections aiguës, variole et maladie indéterminée, chez nos malades.

Maladie de Friedreich.

(N° 33.)

Observation de maladie de Friedreich présentant la particularité du steppage.

Affections des méninges.

Méningite guérie.

(N° 308.)

Observation de méningite à pneumocoque terminée par la guérison. Bons effets de la ponction lombaire.

Parésie brachiale persistante après une méningite.

(N° 278.)

Il n'est pas très rare de rencontrer des malades atteints d'affections spasmo-paralytiques de l'enfance, ou de paralysies ou d'épilepsie, qui racontent avoir été frappés de l'affection qui les rends infirmes à la suite d'une méningite. Jusqu'à ces dernières années, on accordait peu de créance à leur dire et l'on pensait à une erreur de diagnostic, tant la méningite passait pour incurable. Aujourd'hui, grâce à la ponction lombaire, la curabilité de la méningite est un fait bien établi, et l'on connaît aussi la possibilité des désordres permanents qu'elle laisse après elle.

Nous en avons observé un cas avec M. H. Grenet : il s'agissait d'une méningite à pneumocoque, après la guérison de laquelle subsista une légère parésie d'un membre supérieur.

Réaction méningée dans la fièvre typhoïde.

(N° 311.)

Dans la fièvre typhoïde comme dans d'autres maladies aiguës, il y a parfois entre les manifestations cliniques et les lésions méningées un désaccord, peut-être plus apparent que réel. On peut voir des réactions leucocytaires de l'arachnoïde sans symptômes méningés et des symptômes sans réaction anatomique appréciable.

Lorsqu'il existe des signes méningitiques et une réaction lymphocytaire au début d'une fièvre typhoïde, comme dans le cas que nous avons observé avec M. Paisseau, il faut éviter l'erreur consistant à croire à une méningite tuberculeuse. La réaction lymphocytaire existe parfois dans des méningites non tuberculeuses, elle n'a qu'une signification anatomique et non étiologique.

Hémorragie méningée dans la méningite aiguë.

(N° 301.)

L'hémorragie méningée peut simuler la méningite. Le diagnostic clinique est d'autant plus malaisé que l'on peut voir, comme nous l'avons observé avec M. H. Grenet, la méningite aiguë se compliquer d'hémorragie méningée. La ponction lombaire permet de faire ce diagnostic.

Dans le cas dont il s'agit, la lésion méningée, produite par le méningocoque, était en résolution, mais l'infection générale septicémique, déterminée par ce microbe, dont nous avons reconnu la présence dans le sang pendant la vie, a causé la mort.

Paralysie de la 3e paire au cours d'une hémorragie méningée.

(N° 312.)

On connaît des cas, forts rares, de paralysie du nerf optique par compression, résultant d'une hémorragie méningée. Nous avons observé avec M. Paisseau une paralysie de la 3e paire qui relève sans doute d'un mécanisme analogue.

Dans ce cas, l'hémorragie méningée, d'un diagnostic difficile, parce qu'elle survenait sans cause appréciable chez un jeune homme de dix-huit ans, fut reconnue par la ponction lombaire.

A signaler parmi les symptômes une somnolence invincible, qui rappelait la maladie du sommeil.

Myopathie primitive atypique.

(N° 21.)

Les auteurs classiques décrivent un certain nombre de types de myopathie primitive progressive. Un cas, observé avec M. le professeur Joffroy, ne rentre dans aucun de ces types. La maladie avait en effet débuté tardivement, à l'âge de cinquante-cinq ans ; l'hérédité faisait défaut, et les lésions avaient suivi une marche ascendante, différant complètement, par leur distribution, des formes jusqu'ici classées. L'autopsie a montré l'intégrité du système nerveux central et périphérique, ainsi que les altérations classiques des myopathies.

Mouvements associés dans la paralysie faciale.

(N° 40.)

A propos d'un cas de paralysie traumatique du nerf facial, avec syncinésie de l'orbiculaire palpébral et des muscles des lèvres, nous avons développé la théorie émise par M. le professeur Debove : la gêne que la lésion du nerf apporte à la conduction nécessite un surcroît d'incitation motrice, et cette impulsion exagérée, perdant en précision ce qu'elle gagne en intensité, diffuse dans les centres moteurs voisins, d'où la production de mouvements associés. Nous avons cité quelques faits physiologiques à l'appui de cette interprétation.

Topographie du zona.

(N°s 106, 110, 112 et 152.)

Lorsque M. Brissaud eût exposé la théorie qui rattache le zona à une origine centrale, nous avons publié des observations que nous avions recueillies de notre côté et qui montraient également que la distribution du zona n'était nullement en rapport avec celle des nerfs périphériques, mais rappelait celle des troubles sensitifs dans les maladies spinales[1]. En particulier, nous avons montré l'analogie frappante que présentait avec la topographie habituelle du zona thoracique, le territoire d'anesthésie dissociée dans un cas de syringomyélie où cette anesthésie était exclusivement limitée à une bande horizontale et unilatérale occupant la région moyenne de la poitrine. (On sait aujourd'hui que cette topographie, aussi bien pour la syringomyélie que pour le zona, est en réalité radiculaire).

Ces faits concordent bien avec les résultats de nos recherches ultérieures sur la microbiologie du zona (v. p. 55), qui tendent à faire de cette affection la conséquence de méningo-myélites légères.

1. Ces faits ont servi de base à la thèse de Dongradi : « Considérations sur la topographie du zona », Paris, 22 juillet 1896, n° 519.

Exanthèmes à topographie nerveuse.

(Nos 209 et 210.)

L'intervention du système nerveux dans la topographie des éruptions est fréquemment constatée. Dans un cas d'urticaire abdominale, nous l'avons notée avec une netteté très frappante : il s'agissait d'urticaire formant une bande symétrique, horizontale, à la hauteur de l'ombilic (fig. 36). La topographie était donc tout à fait celle d'un zona ou d'une anesthésie de cause spinale.

Dans un autre cas, observé avec M. A. Clerc, nous avons vu coïncider avec un petit épanchement pleural à liquide citrin, une bande érythémateuse siégeant sur

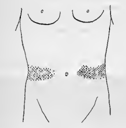


Fig. 36. — Topographie d'une urticaire en bandes symétriques.

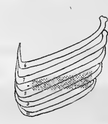


Fig. 37. — Topographie d'un érythème en bande zostéroïde.

la paroi correspondante du thorax et exactement horizontale (fig. 37). On pouvait se demander dans ce dernier cas, si l'exanthème cutané et l'exsudation pleurale n'étaient pas deux manifestations parallèles d'une même cause pathogène.

Hystérie.

Apoplexie hystérique.

(Nos 6, 8 et 9.)

Nous avons étudié, sous l'inspiration de M. le professeur Debove, les attaques apoplectiformes de nature hystérique. Les accidents dont il s'agit présentent tous les degrés, depuis le simple étourdissement jusqu'à la perte de connaissance simulant le coma apoplectique. Ils sont suivis en général d'hémianesthésie et d'hémiplégie, parfois d'aphasie et de quelques autres troubles. Le terme d'*apoplexie hystérique* a été choisi pour les désigner, parce qu'il indique avec quels états morbides on peut les confondre — et on les avait précédemment confondus, — à savoir les apoplexies organiques.

Les faits que nous avons étudiés se répartissent en trois groupes : 1° l'apo-

plexie chez les sujets manifestement hystériques ; 2° l'apoplexie hystérique simulant les lésions organiques et attribuée jusque-là à ces lésions ; 3° l'apoplexie hystérique survenant au cours de diverses intoxications, telles que le saturnisme, l'hydrargyrisme, l'alcoolisme. Pour plus de rigueur, nous avons eu soin de ne prendre pour base de notre description que les faits dans lesquels la nature hystérique des accidents était prouvée non seulement par les circonstances étiologiques, par la présence des stigmates et surtout de l'hémianesthésie sensitivo-sensorielle, mais encore par l'effet curatif de la suggestion et des agents esthésiogènes.

Nous avons signalé particulièrement deux cas relatifs à des malades syphilitiques, chez qui la guérison de l'hémiplégie et de l'hémianesthésie fut obtenue, en dehors de tout traitement spécifique, par l'application de l'aimant. Cette extension du domaine de l'hystérie n'a donc pas un intérêt purement théorique, elle a aussi des conséquences pratiques, utiles au pronostic et au traitement.

Depuis nos travaux, les faits d'apoplexie hystérique sont devenus d'une observation courante. Enfin l'histoire de l'*hystérie des intoxications* a pris un développement déjà prévu dans nos publications.

Sciatique hystérique.

(N° 52.)

A propos de trois cas de sciatique observés chez des sujets hystériques avec M. Soupault, nous avons discuté les rapports de la névralgie avec la névrose. Nous avons conclu qu'il existe une sciatique hystérique curable par suggestion. Cette notion rend compte des succès obtenus par certaines méthodes empiriques, telles que la cautérisation du lobule de l'oreille.

Hystérie à début sénile.

(N° 256.)

L'hystérie existe chez le vieillard. Tantôt elle ne fait que se prolonger pendant la vieillesse, tantôt elle fait son apparition seulement à cet âge ; les faits de cette dernière catégorie sont de beaucoup les plus rares. Nous en avons observé un exemple : chez un homme de soixante et un ans, nous avons vu apparaître des crises convulsives et des stigmates permanents d'hystérie.

Accidents nerveux de l'intoxication sulfo-carbonée.

(N° 74.)

A propos d'une observation personnelle, nous avons étudié les accidents nerveux de l'intoxication sulfo-carbonée et montré qu'il faut établir parmi eux des distinctions : il y a des troubles mentaux, des troubles hystériques et des accidents qui paraissent être plus directement sous la dépendance du poison

(paralysies, douleurs sur le trajet des nerfs, incoordination motrice). Il en est ainsi, d'ailleurs, de la plupart des troubles nerveux survenant dans les diverses intoxications. La prédisposition individuelle intervient plus encore que la nature du poison pour déterminer la forme que revêtent ces accidents.

Dans notre cas, les manifestations hystériques avaient précédé l'intoxication, de sorte qu'il ne s'agit pas là de cette hystérie de l'intoxication sulfo-carbonée déjà entrevue par nous dans notre thèse (1887), et dont M. Pierre Marie avait publié depuis les premiers cas démonstratifs.

Traitement de la morphinomanie.

(N° 90.)

Exemples de morphinomanie guérie par la suppression rapide de l'alcaloïde.

Tremblement héréditaire et tremblement sénile.

(Nos 75, 80, 93, 138 et 247.)

On ne peut établir une distinction tranchée entre le tremblement dit héréditaire et le tremblement dit sénile : ni la clinique, ni l'étiologie ne permettent de les séparer d'une façon formelle[1].

Fig. 38. — Tremblement héréditaire, tracé de la tête.

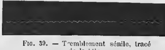


Fig. 39. — Tremblement sénile, tracé de la tête.

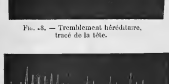


Fig. 40. — Tremblement héréditaire, tracé de la main.

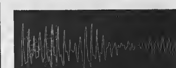


Fig. 41. — Tremblement sénile, tracé de la main.

Le tremblement héréditaire peut offrir exactement le même type que le tremblement sénile, et les tracés que nous avons publiés avec M. Soupault le démontrent (fig. 38 à 41). La localisation du tremblement n'a rien non plus de spécial;

1. Plusieurs de nos observations ont servi de base à la thèse de L. Raynaud : « Rapports du tremblement sénile et du tremblement héréditaire », Paris, 1894.

si, dans la variété dite sénile, la tête tremble habituellement, elle est néanmoins respectée parfois; d'ailleurs, dans la variété héréditaire, elle n'est pas toujours épargnée, et elle peut même être seule atteinte, comme il arrive aussi dans certains cas de tremblement sénile. L'époque d'apparition n'a rien de caractéristique : le tremblement sénile peut débuter d'une façon précoce et dans la jeunesse; quant au tremblement héréditaire, il apparaît le plus souvent non dès la naissance, mais à un âge plus ou moins avancé : il ne présente alors de congénital qu'une disposition héréditaire, latente pendant de longues années et ne se manifestant qu'à l'occasion d'une circonstance provocatrice, émotion ou traumatisme, qu'on retrouve aussi dans l'étiologie du tremblement sénile. L'hérédité névropathique générale et les tares nerveuses se retrouvent identiques dans l'un comme dans l'autre. Quant à l'hérédité directe du tremblement dit héréditaire, elle ne saurait caractériser une maladie, car nombre d'affections nerveuses sont d'une façon inconstante directement transmises.

Aussi avons-nous proposé de supprimer les dénominations inexactes de tremblement héréditaire et de tremblement sénile, pour fondre ces deux affections en une seule qu'on pourrait nommer *tremblement essentiel* ou *névrose trémulante*.

Goitre exophtalmique.

Goitre exophtalmique et tabes.
(Nos 69 et 189.)

Nous avons publié, avec M. le professeur Joffroy, le premier cas avec autopsie de tabes associé au goître exophtalmique. Ce fait est venu apporter une preuve anatomique à l'appui de l'opinion d'après laquelle il s'agit d'une simple association des deux états morbides, car il était impossible, d'après l'état du bulbe, de rattacher le syndrome basedowien à une lésion de nature tabétique.

Nous avons rapporté plus tard une observation clinique dans laquelle la maladie de Basedow coexistait aussi avec le tabes et paraissait l'avoir précédé de longtemps, circonstance qui n'est pas non plus favorable à l'idée d'un goître exophtalmique symptomatique du tabes.

Goitre exophtalmique et syringomyélie.
(Nos 37 et 70.)

Dans un cas où la maladie de Basedow coexistait avec une syringomyélie qui fut, du reste, une trouvaille d'autopsie, la lésion de l'axe nerveux n'expliquait pas le syndrome basedowien, et il s'agissait d'une association morbide.

Goitre exophtalmique et myxœdème.
(Nos 70 et 205.)

La coexistence du goitre exophtalmique avec le myxœdème, plusieurs fois signalée, soulève des discussions intéressantes sur les rapports de ces deux syndromes thyroïdiens opposés. Nous avons rapporté, avec M. le professeur Joffroy, un cas de goitre exophtalmique qui s'était terminé par le myxœdème; l'examen anatomique montra que le processus hypertrophique du corps thyroïde avait abouti à la sclérose totale de l'organe, ce qui explique parfaitement la succession des faits cliniques.

Ultérieurement, nous avons observé une malade opérée, trois ans avant, de résection bilatérale du grand sympathique pour une maladie de Basedow, et qui n'avait éprouvé, d'ailleurs, qu'une amélioration passagère; elle présentait, en outre, des troubles très accentués de pigmentation cutanée et, dans les régions sous-diaphragmatiques, une pachydermie assez comparable au myxœdème.

Gigantisme et acromégalie.
(Nos 197 et 203.)

Les rapports du gigantisme et de l'acromégalie ont été mis en lumière par MM. Brissaud et Meige ; il s'agit d'une seule et même maladie qui se traduit par le gigantisme pendant la période de croissance et par l'acromégalie une fois la croissance achevée. Un malade que nous avons observé avec M. Lœper présentait la coexistence de ces deux manifestations morbides : c'était un géant, haut de 2 m. 12, et il était porteur de quelques déformations acromégaliques encore peu prononcées. La glycosurie, assez fréquente dans l'acromégalie, existait chez lui d'une façon variable et intermittente.

La suite de l'évolution morbide et l'autopsie, faite par M. Launois (*Nouv. Iconogr. de la Salpêtrière*, mai-juin 1903), ont confirmé l'existence de l'acromégalie chez ce malade, et révélé la présence de la tumeur hypophysaire qui est la règle dans cette affection.

Adipose douloureuse.
(Nos 223 et 227.)

La maladie de Dercum n'a guère que deux symptômes essentiels : l'adipose et la douleur. La relation qu'on a voulu établir entre les altérations thyroïdiennes et cette dystrophie ne nous a pas paru reposer sur des preuves histologiques suffisantes.

Nous avons, avec M. Laubry, rapporté un cas typique de cette affection (fig. 42), et un autre établissant l'existence d'une forme légère, qui passerait facilement inaperçue aux yeux d'un observateur non averti.



Fig. 42. — Adipose douloureuse.

Cette affection était encore peu étudiée en France ; nos communications ont donné lieu à la publication d'un certain nombre de cas de syndrome de Dercum.

Traitement de la douleur par l'injection intra-vertébrale de cocaïne.
(Nos 218, 224 et 236.)

La cocaïnisation médullaire, employée surtout par les chirurgiens, peut être aussi utilisée dans les affections médicales pour combattre les douleurs. Nous avons montré ses avantages dans une série d'affections de ce genre : sciatique, lumbago, douleurs fulgurantes et crises gastro-intestinales du tabes, zona, coliques de plomb ; nous avons rapporté aussi une curieuse observation de priapisme, survenant au cours d'une myélite syphilitique, et guéri par ce procédé.

La thérapeutique médicale, n'ayant pas besoin de réaliser l'analgésie complète qui est indispensable pour l'intervention opératoire, peut utiliser avec profit des doses faibles, exposant à moins de dangers que la cocaïnisation chirurgicale. L'emploi de ce moyen se limite à peu près aux cas dans lesquels les douleurs occupent la partie sous-diaphragmatique du corps.

L'injection intra-vertébrale peut se faire soit à l'intérieur des méninges, par la voie lombaire, soit à l'extérieur de la dure-mère, par l'espace sacro-coccygien, suivant la technique de MM. Sicard et Cathelin. Avec M. Laubry, nous avons discuté les indications respectives de ces deux modes de cocaïnisation. L'injection intraméningée, qui expose à quelques accidents le plus ordinairement sans gravité, permet d'espérer un soulagement plus notable. L'injection extraméningée, qui donne la certitude à peu près complète d'éviter tout désagrément, comporte la probabilité d'un moindre soulagement. La première convient particulièrement en cas de douleur très violente et quand le malade pourra rester couché quelques heures afin de parer le plus possible aux inconvénients éventuels de l'intoxication. La seconde s'appliquera bien plutôt aux cas où la douleur n'est pas d'une extrême acuité et où le malade ne peut être immobilisé quelque temps.

La cocaïnisation intrarachidienne est susceptible de réussir là où les autres moyens tels que pointes de feu, pulvérisations de chlorure de méthyle ont échoué. Elle s'est même montrée quelquefois plus efficace que la piqûre de morphine, sur laquelle elle possède l'avantage incontestable de ne pas être à la disposition du malade lui-même; aussi est-elle particulièrement indiquée chez les sujets que l'on voudra préserver de la morphinomanie.

X. — AFFECTIONS DU SQUELETTE

Rhumatisme blennorragique.

(N° 111.)

Le rhumatisme blennorragique peut affecter l'évolution chronique et tout l'ensemble des caractères du *rhumatisme déformant*. Il n'atteint pas seulement les jointures, mais aussi les os. Dans une observation que nous avons rapportée, il existait une hyperostose manifeste du cubitus; de plus, au niveau de points très douloureux, siégeant symétriquement dans le premier espace interosseux de chaque pied, l'examen radiographique a révélé la présence de *productions ostéophytiques* rattachées au premier métatarsien.

La variété déformante du rhumatisme blennorragique n'est pas la seule qui puisse s'accompagner de modifications des os : à la suite d'une arthropathie aiguë

du genou, nous avons noté le développement d'une *hyperostose* générale du fémur.

Arachnodactylie.

(N° 275.)

Nous avons décrit une conformation particulière des extrémités, consistant dans l'aspect grêle et effilé des doigts et des orteils. L'allongement n'est, du reste, qu'apparent; seules les phalanges unguéales sont plus longues qu'à l'état normal, mais la longeur totale des segments métacarpo-phalangiens n'est pas augmentée.

Nous avons observé cette conformation chez deux sœurs, elle était héréditaire. Elle coexistait avec une saillie des os du crâne contrastant avec la petitesse de la face.

Pour désigner l'aspect très frappant des doigts et des orteils, qui ressemblent à des pattes d'araignées, nous avons proposé le nom d'*arachnodactylie*.

Cette disposition rappelle une déformation des extrémités appelée par M. Marfan *dolichosténomélie*, c'est-à-dire allongement avec gracilité, et par M. Méry *hyperchondroplasie*, c'est-à-dire hypertrophie des cartilages de conjugaison. Mais dans notre cas, l'allongement n'était pas réel et la soudure des épiphyses s'était faite très régulièrement, de sorte que ces termes ne lui sont pas applicables.

Cette conformation a maintes fois été figurée par les artistes. Les tableaux des Primitifs l'ont souvent représentée et le Musée du Louvre possède une Vierge de douleur, statue en terre cuite peinte de Germain Pilon, qui en reproduit bien l'aspect.

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1884-1886

1. Observation de dégénérescence amyloïde du foie, *in* G. Bellangé : Étude sur la cirrbose graisseuse, *Thèse* de Paris, 1884, p. 73.

2. Examen bistologique d'une tumeur mélanique développée sur un moignon d'énucléation de l'œil, présentée par M. Hartmann. *Bull. de la Soc. anatomique*, 28 mars 1884, p. 276.

3. Tbrombose de la veine porte par compression dans le cours d'une péritonite tuberculeuse. *Arch. de physiologie*, mai 1884, p. 487.

4. Examen histologique de pièces d'angiocholite et périangiocholite suppurées, présentées par M. Potocki. *Bull. de la Soc. anatomique*, 16 juillet 1886, p. 496.

5. *Traité des kystes congénitaux* (avec M. Lannelongue), 1 vol. in-8° de 500 p. avec 54 figures et 12 pl. en chromolithographie. Paris, 1886, Asselin et Houzeau.

1887

6. De l'apoplexie hystérique. *Arch. génér. de médecine*, janvier-février, vol. 1, p. 39 et 181.

7. Sur l'emploi de la teintura d'orcanette dans la technique histologiqua. *Arch. de physiologie*, février, p. 164.

8. De l'apoplexie hystérique. *Thèse* de Paris, 21 avril.

9. De l'apoplexie hystérique. *Bull. médical*, 3 août, p. 709.

10. Sur la pathogénie de la myélite cavitaire (avec M. A. Joffroy). *C. R. de l'Acad. des sciences*, 26 septembre, t. CV, p. 528.

11. De la myélite cavitaire (avec M. A. Joffroy). *Arch. de physiologie*, octobre, p. 435.

12. Examen histologique d'un cas d'épithélioma primitif du corps de l'utérus, présenté par M. Valat. *Bull. de la Soc. anatomique*, 11 novembra, p. 712.

1888

13. De l'intoxication hydatique. *Arch. génér. de médecine*, octobre-novembre, vol. II, p. 410 et 572.

14. Sur une anomalie de la moalle épinière : Duplicité partielle du canal central. *Bull. de la Soc. anatomique*, 23 novembre, p. 922.

15. Observation de mélanose généralisée, publiée dans les Études sur les maladies du foie de MM. Hanot et Gilbert, p. 278.

16. Mélanose du tissu cartilagineux. *Bull. de la Soc. anatomique*, 21 décembre, p. 1011.

17. Sur quelques réactifs colorants de la graisse et de la myéline. *Bull. de la Soc. anatomique*, 28 décembre, p. 1036.

1889

18. Contribution à l'anatomie pathologique de la paralysie spinale aiguë de l'enfance (avec M. A. Joffroy). *Arch. de médecine expériment.*, janvier, p. 57.

19. Névrite périphérique d'origine vasculaire (avec M. A. Joffroy). *Arch. de médecine expériment.*, mars, p. 229.

20. Gangrène cutanée du gros orteil chez un ataxique. Considérations sur le rôle de la névrite périphérique dans l'ataxie (avec M. A. Joffroy). *Arch. de médecine expériment.*, mars, p. 241.

21. Myopathie primitive débutant à l'âge de cinquante-cinq ans chez une femme hystérique et syphilitique (avec M. A. Joffroy). *Arch. de médecine expériment.*, juillet, p. 575.

22. Sur un cas de myélite aiguë diffuse avec double névrite optique (avec M. L. Guinon). *Arch. de médecine expériment.*, septembre, p. 696.

1890

23. Sur les microbes de l'ostéomyélite aiguë dite infectieuse (avec M. Lannelongue). *C. R. de l'Acad. des sciences*, 10 mars, t. CX, p. 509; et *Bull. médical*, 12 mars, p. 239.

24. Sur la sclérose névroglique. *Bull. de la Soc. anatomique*, 18 avril, p. 200.

25. Note sur un cas de sclérose latérale amyotrophique. Lésions centrales limitées à la moelle et au bulbe, névrite périphérique avec atrophie musculaire aux membres inférieurs (avec M. Joffroy). *Arch. de médecine expériment.*, mai, p. 434.

26. Des ostéomyélites à streptocoques (avec M. Lannelongue). *C. R. de la Société de biologie*, 24 mai, p. 298.

27. Etude microbiologique de dix kystes congénitaux (avec M. Lannelongue). *Ann. de l'Institut Pasteur*, mai, p. 293.

28. Sur la distinction des staphylocoques blanc et orangé d'après la virulence et le pouvoir chromogène (avec M. Lannelongue). *C. R. de la Soc. de biologie*, 7 juin, p. 348.

29. Un cas de maladie de Morvan avec autopsie (avec M. A. Joffroy). *Arch. de médecine expériment.*, juillet, p. 540.

30. Syringomyélie et maladie de Morvan (avec M. A. Joffroy). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 11 juillet, p. 640.

31. Sur la sclérose dans les nerfs optiques. *Bull. de la Soc. anatomique*, 25 juillet, p. 400.

32. Un cas d'ostéomyélite à pneumocoques (avec M. Lannelongue). *Bull. médical*, 24 août, p. 789.

33. Maladie de Friedreich. *Gaz. des hôpitaux*, 7 octobre, p. 1065.

34. Syringomyélie et maladie de Morvan. *Gaz. hebdomad. de médecine et de chir.*, 25 octobre, p. 504.

35. Tuberculose cutanée. *Gaz. des hôpitaux*, 7 décembre, p. 1312.

36. Observation d'ostéomyélite à pneumocoques, *in* E. Mirovitch, De diverses formes de l'ostéomyélite aiguë dite infectieuse chez l'homme. *Thèse* de Paris, p. 117.

1891

37. Syringomyélie non gliomateuse associée à la maladie de Basedow (avec M. A. Joffroy). *Arch. de médecine expériment.*, janvier, p. 90.

38. Traitement des tuberculoses chirurgicales à l'hôpital Trousseau par la lymphe de Koch (avec M. Lannelongue). *Bull. médical*, 29 mars, p. 289.

39. Etude expérimentale des ostéomyélites à staphylocoques et à streptocoques (avec M. Lannelongue). *Ann. de l'Institut Pasteur*, avril, p. 209.

40. Mouvements associés dans la paralysie faciale. *Gaz. des hôpitaux*, 28 mai, p. 573.

41. Les ostéomyélites aiguës et leurs microbes. *Gaz. hebdomadaire de méd. et de chir.*, 30 mai, p. 254.

42. Partie expérimentale de la communication de M. le professeur Lannelongue sur une méthode de transformation prompte des produits tuberculeux des articulations et de certaines parties du corps humain. *Bull. de l'Acad. de médecine*, 7 juillet.

43. Syringomyélie type Morvan. *Gaz. des hôpitaux*, 16 juillet, p. 758.

44. Nouvelle autopsie de maladie de Morvan. Syringomyélie (avec M. A. Joffroy). *Arch. de médecine expériment.*, septembre, p. 677.

45. Contribution à l'étude de l'atrophie musculaire chez les hémiplégiques (avec M. A. Joffroy). *Arch. de médecine expériment.*, novembre, p. 780.

46. Un cas d'infection par le streptocoque pyogène : broncho-pneumonie, phlegmon de l'œil, phlébite des sinus (avec M. Jules Renault). *Gaz. hebdomad. de méd. et de chir.*, 7 novembre, p. 538.

47. Sur les rapports du bactérium coli commune avec le bacterium pyogènes des infections urinaires (avec M. Jules Renault). *C. R. de la Soc. de biologie*, 12 décembre, p. 830.

1892

48. Sur la présence du staphylococcus citreus dans un ancien foyer d'ostéomyélite (avec M. Lannelongue). *Arch. de médecine expériment.*, janvier, p. 127.

49. Note sur un cas de fièvre urétrale (avec M. H. Hartmann). *C. R. de la Soc. de biologie*, 16 janvier, p. 22.

50. Sur les bacilles de l'infection urinaire (avec M. Jules Renault). *C. R. de la Soc. de biologie*, 9 avril, p. 311.

51. Hypertrophie polypoïde du col utérin chez une enfant de quatorze ans (avec M. A. Jalaguier). *Bull. de la Soc. anatomique*, 24 juin, p. 465.

52. Sciatique et hystérie (avec M. M. Soupault). *Gaz. des hôpitaux*, 21 juillet, p. 781.

53. Examen histologique et microbiologique d'un cas de pyélo-néphrite rapporté par M. A. Broca : Taille hypogastrique, suture de la vessie, infection mortelle par le bacterium coli commune. *Congrès français de chirurgie*, 20 avril, p. 115.

54. Considérations générales sur les maladies de l'appareil respiratoire. *Manuel de médecine*, t. I, p. 1.

55. Article Embolies pulmonaires. *Manuel de médecine*, t. I, p. 309.

56. Article Cancer du poumon. *Manuel de médecine*, t. I, p. 399.

57. Note sur les lésions des nerfs dans le tétanos. *Arch. de médecine expériment.*, novembre, p. 836.

58. Sur l'origine sébacée du liquide huileux contenu dans certains kystes dermoïdes. *Bull. de la Soc. anatomique*, 25 novembre, p. 717.

59. Note sur l'urée et les bacilles urinaires (avec M. Jules Renault). *C. R. de la Soc. de biologie*, 3 décembre, p. 928.

60. Sur les différents types de bacilles urinaires appartenant au groupe du bacterium coli (avec M. Jules Renault). *C. R. de la Soc. de biologie*, 17 décembre, p. 983.

61. Examen histologique d'un kyste séreux congénital, *in* F. Giovannoni, Contribution à l'étude des kystes séreux congénitaux. *Thèse* de Paris, p. 65.

62. Cas d'ulcère simple de l'estomac coexistant avec une cicatrice d'ulcère œsophagien *in* G.-M. Debove et Jules Renault, *Ulcère de l'estomac* (1 vol. de la Bibliothèque médicale Charcot-Debove), p. 260.

1893

63. Considérations générales sur les maladies de l'appareil circulatoire. *Manuel de médecine*, t. II, p. 1.

64. Thrombose cardiaque avec embolie de l'artère humérale et gangrène totale de la main chez un malade atteint d'affection mitrale. *Manuel de médecine*, t. II, p. 265.

65. Examen histologique des filets du plexus cardiaque dans un cas de pouls lent permanent. *Manuel de médecine*, t. II, p. 305.

66. Recherches bio-chimiques sur le bactérium coli, *in* Jules Renault, Le Bactérium coli dans l'infection urinaire, *Thèse* de Paris.

67. Abcès de la marge de l'anus d'origine coli-bacillaire (avec M. Lannelongue). *Bulletin médical*, 25 janvier, p. 75.

68. Deux cas de paralysie alcoolique à forme aiguë et généralisée (avec M. Maurice Soupault). *Arch. de médecine expériment.*, mai, p. 359.

69. Maladie de Basedow et tabes. Observation avec autopsie (avec M. A. Joffroy). *Arch. de médecine expériment.*, mai, p. 404.

70. Contribution à l'anatomie pathologique de la maladie de Basedow (avec M. A. Joffroy). *Arch. de médecine expériment.*, novembre, p. 807.

71. Sur l'ostéomyélite à bacille d'Eberth, *Bull. et Mém. de la Soc médic. des hôpitaux*, 15 décembre, p. 863.

72. Association hystéro-tabétique, *in* Rouffilange, Contribution à l'étude des associations du tabes et de l'hystérie. *Thèse* de Paris, p. 35.

1894

73. Association du staphylocoque doré et du coli-bacille dans un cas d'ostéomyélite à marche foudroyante, *in* P. Mauclaire, *Ostéomyélites de la croissance* (1 vol. de la Bibliothèque médicale Charcot-Debove), p. 168.

74. Accidents nerveux dans l'intoxication sulfo-carbonée. *Médecine moderne*, 3 janvier, p. 3.

75. Tremblement béréditaire et cborée. *Médecine mod-rne*, 10 janvier, p. 43.

76. Angiocholite calculeuse avec abcés aréolaire du foie (avec M. E. Pbulpin). *Médecine moderne*, 28 mars, p. 385.

77. Considérations générales sur les maladies du systéme nerveux. *Manuel de médecine*, t. III, p. 1.

78. Cas d'arthropathie hypertrophique des deux hanches coexistant avec une artbropathie atropbique d'une épaule chez un méme sujet atteint d'ataxie locomotrice. *Manuel de médecine*, t. III, p. 574.

79. Intoxication hydatique. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 18 mai, p. 331.

80. Tremblement et hérédité. *Médecine moderne*, 27 juin, p. 801.

81. Les hémorragies dans la fièvre typhoïde (Leçon clinique faite à l'bôpital Cochin, recueillie par M. Macé). *Union médicale*, 27 septembre, p. 421.

82. Cancer de l'estomac (forme pyohémique). Fistule ombilicale. Abcés cancéreux du foie. *Médecine moderne*, 3 octobre, p. 1233.

83. Examen histologique d'une cirrhose cardio-alcoolique, présentée par M. Griffon. *Bull. de la Soc. anatomique*, 12 octobre, p. 646.

84. Note sur la pénétration des microbes dans les organes pendant l'agonie et aprés la mort (avec M. E. Phulpin). *C. R. de la Soc. de biologie*, 27 octobre, p. 674.

85. Les gangrénes cutanées médicales (Leçon clinique faite à l'hôpital Cochin, recueillie par M. Macé). *Bull. médical*, 14 novembre, p. 1007.

86. Infection du foie compliquant l'appendicite. Pathogénie des abcés aréolaires. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 16 novembre, p. 793.

87. Remarques sur les complications cutanées de la fiévre typhoïde. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 16 novembre, p. 814.

88. Infection streptococcique apyrétique avec purpura et péritonite latente. *Médecine moderne*, 28 novembre, p. 1477.

89. Ostéomyélite du maxillaire inférieur chez le kanguroo (avec M. Lannelongue). *C. R. de l'Acad. des sciences*, 3 décembre, t. CXIX, p. 959.

90. Traitement de la morphinomanie. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 14 décembre, p. 936.

91. Cas de péritonite puerpérale à coli-bacilles, *in* Macé, Traitement de la septicémie puerpérale par la réfrigération. *Arch. de tocologie et de gynécologie*, décembre, p. 889.

92. Observation de rétrécissement mitral avec trouhles menstruels, *in* D. Vérin, Contribution à l'étude de la métrorragie dans le rétrécissement mitral et accessoirement dans quelques états généraux. *Thèse* de Paris, p. 26.

93. Observations de tremhlement héréditaire, *in* L. Raynaud, Rapports du tremblement sénile et du tremblement héréditaire. *Thèse* de Paris.

94. Examens histologiques de plusieurs kystes et fistules du cou, *in* M. Sulicka, Contribution à l'étude des fistules et kystes congénitaux du cou. *Thèse* de Paris, pp. 40, 41, 43, 49, 71 et 73.

95. Observation de myosite dans la fièvre typhoïde, *in* A. Someil, Les abcès musculaires dans la fièvre typhoïde. *Thèse* de Paris.

1895

96. Contribution à l'étude de l'envabissement des organes par les microbes pendant l'agonie et après la mort (avec M. E. Phulpin). *Arch. de méd. expériment.*, janvier, p. 25.

97. Contribution à l'étude de l'inflammation de l'épendyme de la moelle épinière (avec M. A. Joffroy). *Arch. de médecine expériment.*, janvier, p. 48.

98. Abcès dysentérique du foie, pris pour une pleurésie purulente. Remarques sur le pus stérile. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 11 janvier, p. 29.

99. Inflammations typhoïdiques du squelette; ostéomyélite et chondrite à bacilles d'Eberth (avec M. A. Broca). *Gaz. hebdomad. de méd. et de chir.*, 26 janvier, p. 42.

100. Considérations générales sur les maladies du tube digestif et du péritoine. *Manuel de médecine*, t. V. p. 1.

101. Remarques sur le ptyalisme et la sialorrhée. *Manuel de médecine*, t. V. p. 13.

102. Cas de gastrite scléreuse hypertrophique. *Manuel de médecine*, t. V, p. 295.

103. Contribution à l'étude des complications infectieuses du cancer gastrique. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 26 juillet, p. 618.

104. Pluralité de l'ostéomyélite. Clinique et statistique microbienne (avec M. Lannelongue). IXe *Congrès de chirurgie*, 21 octobre, p. 18.

1896

105. Associations microbiennes et suppurations tuberculeuses (avec M. Lannelongue). *C. R. de l'Acad. des sciences*, 10 février, t. CXXII, p. 285.

106. Sur la topographie du zona. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 28 février, p. 246.

107. Examen histologique des muscles et du squelette chez un nouveau-né atteint de luxation congénitale de la hanche, *in* Lannelongue, *C. R. de l'Académie des sciences*, 9 mars, t. CXXII, p. 580.

108. Expériences sur les myélites infectieuses par inoculation intra-vertébrale (avec M. L. Guinon), *in* S. Potzer, Contribution à l'étude des myélites infectieuses. *Thèse* de Paris, 12 mars, n° 192, p. 63.

109. Deux cas de cancer primitif du foie avec fièvre. Présence du staphylocoque blanc dans le foie pendant la vie. *Bull. et Mém. de la Soc médic. des hôpitaux*, 10 avril, p. 347.

110. Syringomyélie avec amyotrophie du type Aran-Duchenne et anesthésie dissociée en bande zostéroïde sur le tronc. Remarques sur l'origine spinale du zona. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 10 avril, p. 349.

111. Application des rayons de Röntgen à l'étude d'un cas de rhumatisme déformant d'origine blennorragique. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 10 juillet, p. 608.

112. Observations de zona, *in* Dongradi, Considérations sur la topographie du zona. *Thèse* de Paris, 22 juillet, n° 519.

113. Sur le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 24 juillet, p. 649.

114. Temps nécessaire pour la production expérimentale de la propriété agglutinante (avec M. R. Bensaude). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 31 juillet, p. 676 (Discussion).

115. Fièvre typhoïde chez une nourrice; agglutination du bacille d'Eberth par le lait (avec M. R. Bensaude). *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 31 juillet, p. 679.

116. Action de la lumière diffuse sur le pouvoir agglutinant. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 31 juillet, p. 682 (Discussion).

117. Phlébite rhumatismale. *Congrès français de médecine*. Nancy, 6 août, p. 156.

118. Séro-diagnostic du choléra asiatique chez l'homme (avec M. R. Bensaude). *Presse médicale*, 26 septembre, p. 504.

119. Sur la présence de la propriété agglutinante dans le plasma sanguin et divers liquides de l'organisme (avec M. R. Bensaude). *C. R. de l'Acad. des sciences*, 28 septembre, t. CXXIII, p. 503.

120. Observation de troisième dentition chez une ataxique de trente-six ans, *in* P.-E. Launois et A. Branca, Etude sur la troisième dentition chez l'homme. *Journ. de l'anatomie et de la physiologie normales et pathologiques*, septembre-octobre, p. 544.

121. Recherches sur les microbes de l'estomac et l'action antiseptique du suc gastrique et observations d'accidents infectieux avec cachexie simulant l'évolution de tumeurs malignes, *in* Hérard, Des formes septiques du cancer de l'estomac (complications infectieuses, formes pyohémiques et septicémiques). *Thèse* de Paris.

122. Sur les infections provoquées par les bacilles du groupe Proteus et sur les propriétés agglutinantes du sérum dans ces infections (avec M. Lannelongue). *C. R de l'Acad. des sciences*, 5 octobre, t. CXXIII, p. 533.

123. Distinction du pouvoir agglutinant et du pouvoir immunisant (avec M. Bensaude). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 9 octobre, p. 688 (Discussion).

124. Oblitération de la veine cave supérieure. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 23 octobre, p. 717.

125. Sur le sérum lactescent et l'ascite laiteuse non chyleuse. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 13 novembre, p. 773.

126. Sur l'agglutination des divers échantillons du bacille d'Eberth et des bacilles paratyphiques (avec M. R. Bensaude). *C. R. de la Soc. de biologie*, 21 nov., p. 940; *Presse médicale*, 25 novembre, p. 639.

127. Infections paratyphoïdiques (avec M. R. Bensaude). *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 27 novembre, p. 820.

128. Recherches sur la présence de la propriété agglutinante dans le plasma sanguin et divers liquides de l'organisme (avec M. R. Bensaude). *Arch. de médecine expériment.*, novembre, p. 748.

129. Parotidite saturnine. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 11 décembre, p. 867.

130. Observations de parotidite saturnine, *in* F. Croutes, Contribution à l'étude de la parotidite saturnine. *Thèse* de Paris, 17 décembre.

131. Paraplégie spasmodique familiale (avec M. H. Fresson). *Gazette hebdomad. de médecine et de chirurgie*, 24 décembre, p. 1225.

132. Article Traitement du goitre exophtalmique (avec M. A. Joffroy). *Traité de thérapeutique appliquée*, publié sous la direction de A. Robin.

133. Notions de pathologie et indications thérapeutiques générales sur les maladies infectieuses. *Traité de thérapeutique appliquée*, publié sous la direction de A. Robin.

1897

134. De l'action des rayons de Röntgen sur les cultures microbiennes. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 22 janvier, p. 61.

135. Sur le passage de la propriété agglutinante à travers le placenta. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 6 mars.

136. Bactériologie de vingt cas d'appendicite suppurée (avec M. A. Broca). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 26 mars, p. 442.

137. Séro-diagnostic rétrospectif de la fièvre typhoïde et séro-diagnostic retardé. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 9 avril, p. 495.

138. Tremblement héréditaire et tremblement sénile (avec M. M. Soupault). *Gaz. hebdomad. de méd. et de chir.*, 22 avril, p. 373.

139. Séro-diagnostic du choléra (avec M. R. Bensaude). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 23 avril, p. 579.

140. Sur l'immunité des gallinacés contre la tuberculose humaine (avec M. Lannelongue). *C. R. de l'Acad. des sciences*, 26 avril, t. CXXIV, p. 883.

141. Diagnostic de la perméabilité rénale (avec M. J. Castaigne). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 30 avril, p. 637.

142. Sur l'application du bleu de méthylène au diagnostic de la perméabilité rénale (avec M. J. Castaigne). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 18 juin, p. 831.

143. Examen histologique de la moelle dans quatre cas de pied-bot congénital, *in* L. Courtillier, Contribution à l'étiologie et à la pathogénie du pied-bot congénital. *Arch. génér. de médecine*, mai-juin, p. 536 et 689.

144. Cas de pyohémie tétragénique. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 2 juillet, p. 944.

145. Faits relatifs à l'agglutination des microbes, *in* R. Bensaude, Le phénomène de l'agglutination des microbes et ses applications à la pathologie (le séro-diagnostic). *Thèse* de Paris, 24 juillet, n° 631.

146. Sur l'élimination du bleu de méthylène (avec M. J. Castaigne). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 30 juillet. p. 1128.

147. Considérations générales sur les maladies toxiques et dyscrasiques. *Manuel de médecine*, t. VII, p. 1.

148. Paralysies transitoires d'origine cardiaque (avec M. L. Lévi). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 8 octobre, p. 1139.

149. Radiographie des os dans la paralysie infantile (avec M. L. Lévi). *Nouv. Iconographie de la Salpêtrière*, novembre.

150. Quelques causes d'erreur dans l'épreuve de la glycosurie alimentaire (avec M. J. Castaigne). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 19 novembre, p. 1348.

151. Pleurésie putride sans gangrène, guérie par la pleurotomie. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 10 décembre, p. 1417.

152. Zona céphalique (avec M. J. Castaigne). *Gaz. hebdomadaire de méd. et de chir.*, 12 décembre, p. 1177.

153. Sur la décoloration du bleu de méthylène par les éléments vivants (avec M J. Castaigne). *C. R. de la Soc. de Biologie*, 18 décembre.

154. Albumine urinaire, soluble dans l'acide acétique, chez un brightique (avec MM. E. Weil et E. Gourdet). *C. R. de la Soc. de Biologie*, 18 décembre.

155. Considérations générales sur les maladies infectieuses. *Manuel de médecine*, t. VIII, p. 1.

1898

156. L'épreuve de la glycosurie alimentaire et ses causes d'erreur (avec M. J. Castaigne). *Arch. génér. de médecine*, janvier, vol. 1, p. 27.

157. La perméabilité rénale et la composition des urines dans la congestion d'origine cardiaque et dans le mal de Bright (avec M. J. Castaigne). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 14 janvier 1898, p. 5.

158. Imperméabilité rénale et hyperglycémie dans le diabète (avec M. Émile Weil). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 21 janvier, p. 29.

159. Examen histologique d'un myélome, *in* L. Mencière, Myélome ou tumeur fibro-tendineuse à myéloplaxes de la gaîne tendineuse de l'index gauche. *Gaz. hebdomad. de méd. et de chir.*, 23 janvier, p. 73.

160. L'insuffisance glycolytique (avec M. Émile Weil). *C. R. de la Soc. de biologie* 29 janvier.

161. Diabète fruste (avec M. Émile Weil). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 18 février, p. 149.

162. La saccharosurie alimentaire (avec M. Émile Weil). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 4 mars, p. 208.

163. Conservation des réflexes rotuliens dans un cas de tabes avec autopsie (avec M. L. Lévi). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 11 mars, p. 228.

164. Contribution à l'étude de l'insuffisance glycolytique (avec M. Émile Weil). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 15 avril, p. 327.

165. Sur les rapports de la réaction de l'urine avec l'élimination du bleu de méthylène. *C. R. de la Soc. de biologie*, 23 avril, p. 450.

166. Conservation des réflexes patellaires dans le tabes dorsalis. Un cas avec autopsie (avec M. L. Lévi). *Nouv. Iconographie de la Salpêtrière*, mai.

167. Observation clinique et anatomique d'un cas de tumeur cérébrale (avec M. Émile Weil). *Bull. de la Soc. anatomique*, 13 mai, p. 370.

168. Sur quelques modifications de l'urine consécutives à l'absorption des sucres (avec M. Émile Weil). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 22 juillet, p. 626.

169. Atrophie des centres nerveux dans un cas d'atrophie musculaire et osseuse d'origine articulaire (avec M. L. Lévi). *Nouv. Iconographie de la Salpêtrière.*

170. Abcès métastatiques consécutifs aux injections sous-cutanées dans les infections pneumococcique et éberthienne (avec M. Émile Weil). *Gaz. hebdom. de méd. et de chir.*, 13 octobre, p. 973.

171. Pleurésies typhoïdiques. *Semaine médicale*, 19 octobre, p. 417.

172. Les différents sucres dans l'insuffisance glycolytique (avec M. Émile Weil). *C. R. de la Soc. de biologie*, 29 octobre.

173. Contribution à l'étude des sucres chez les diabétiques (avec M. Émile Weil). *Arch. de médecine expériment.*, novembre, p. 816.

174. Traitement des dégénérescences hépatiques, de la tuberculose du foie, du cancer du foie, des kystes hydatiques du foie. *Traité de thérapeutique appliquée* publié sous la direction de A. Robin.

175. Notions pathologiques et indications thérapeutiques générales sur les maladies du système nerveux (avec M. A. Joffroy). *Traité de thérapeutique appliquée* publié sous la direction de A. Robin.

1899

176. Contribution à l'étude biochimique des genres tétragène et staphylocoque (avec M. L. Gaillard). *Archives de méd. expériment.*, janvier, p. 96.

177. La glycosurie phloridzique et l'exploration clinique des fonctions rénales (avec M. V. Delamare). *C. R. de la Soc. de biologie.*, 28 janvier.

178. L'urobilinurie et la perméabilité rénale (avec M. P. Morfaux). *C. R. de la Soc. de biologie*, 28 janvier.

179. L'exploration clinique des fonctions rénales et la glycosurie phloridzique. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 30 janvier, t. CXXVIII, p. 322.

180. L'élimination prolongée du bleu de méthylène dans l'imperméabilité rénale (avec M. J. Castaigne). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 24 février, p. 243.

181. L'exploration clinique des fonctions rénales par la glycosurie phloridzique (avec M. V. Delamare). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 7 avril, p. 379.

182. Sur le traumatisme et la tuberculose (avec M. Lannelongue). *C. R. de l'Acad. des sciences*, 1er mai, t. CXXVIII, p. 1075.

183. Traumatisme et tuberculose (avec M. Lannelongue). *Kongress für Bekampfung der Tuberculose als Volkskrankheit*, Berlin, mai.

184. Tuberculose primitive de la rate (avec M. J. Castaigne). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 9 juin, p. 557.

185. Observation d'ostéomyélite rhumatismale, *in* Sacleux, Essai sur l'ostéomyélite rhumatismale. *Thèse* de Paris, 29 juin, n° 462, p. 40.

186. Lymphadénome du médiastin avec éosinophilie locale. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 7 juillet, p. 701 (Discussion).

187. Manifestations osseuses de la fièvre typhoïde. *Semaine médicale*, 18 octobre, p. 345.

188. Sur la lipase à l'état pathologique (avec M. A. Clerc). *C. R. de l'Acad. des sciences*, 13 novembre, t. CXXIX, p. 781.

189. Tabes et goître exophtalmique. *Soc. de neurologie*, 7 décembre. *Revue neurologique*, 15 décembre, p. 902.

190. Fluxion parotidienne au cours d'une pneumonie. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 22 décembre, p. 981 (Discussion).

1900.

191. Sur le pouvoir lipasique du sérum à l'état pathologique (avec M. A. Clerc). *Arch. de médecine expériment.*, janvier, p. 1.

192. Ankylose spondylo-rhizomélique de la région cervico-dorsale et des épaules avec amyotrophie syringomyélique (avec M. A. Clerc). *Soc. de neurologie*, 1er février. *Revue neurologique*, 15 février, p. 137.

193. L'épreuve du bleu de méthylène. La durée et le taux de l'élimination (avec M. A. Clerc). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 2 février, p. 96.

194. L'élimination des doses répétées de bleu de méthylène (avec M. A. Clerc). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 30 mars, p. 405.

195. De l'influence du climat sur l'évolution de la tuberculose expérimentale pleuro-pulmonaire (avec MM. Lannelongue et Gaillard). Congrès de la tuberculose, Naples, avril. *Bulletin médical*, 2 mai, p. 406.

196. Mort subite au cours d'une tuberculose caséeuse des capsules surrénales sans mélanodermie. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 27 avril, p. 472.

197. Gigantisme et diabète (avec M. Lœper). *Soc. de neurologie*, 3 mai. *Revue neurologique*, 15 mai, p. 438.

198. Sur le pouvoir antiprésurant du sérum à l'état pathologique (avec M. A. Clerc). *C. R. de l'Acad. des sciences*, 18 juin, t. CXXX, p. 1727.

199. Albuminurie orthostatique (avec M. Lœper). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 22 juin, p. 757.

200. Un cas de ladrerie humaine avec éosinophilie (avec M. Lœper). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 13 juillet, p. 867.

201. Albuminurie orthostatique dans le décours d'une albuminurie diphtérique. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 27 juillet, p. 962 (Discussion).

202. L'examen clinique des fonctions rénales par l'élimination provoquée (avec M. J. Castaigne). 1 fascic. de l'*Œuvre médico-chirurgical*, 30 juillet.

203. Gigantisme, acromégalie et diabète (avec M. Lœper). *Nouv. Iconographie de la Salpêtrière*, juillet-août, p. 398.

204. Diagnostic de l'insuffisance rénale (Rapport). *XIIIe Congrès internat. de médecine*. C. R. de la section de pathologie interne, 7 août, p. 452.

205. Goitre exophtalmique traité sans succès par la résection bilatérale du grand sympathique. Troubles de pigmentation cutanée. Infiltration pachydermique des membres inférieurs. *XIIIe Congrès internat. de médecine*. C. R. de la section de neurologie, 8 août, p. 526.

206. Intoxication par l'acide picrique. Eruption cutanée avec éosinophilie (avec M. A. Clerc). *Gaz. hebdomad. de méd. et de chir.*, 11 octobre, p. 961.

207. L'épreuve du bleu de méthylène dans la dégénérescence amyloïde des reins (avec M. Lœper). *C. R. de la Soc. de biologie*, 1er décembre.

208. Les globules blancs dans le rhumatisme (avec M. Lœper). *C. R. de la Soc. de biologie*, 1er décembre.

209. Urticaire abdominale en bandes symétriques et segmentaires. *Soc. de neurologie*, 6 décembre; *Revue neurologique*, 15 décembre, p. 1127.

210. Erythème thoracique en bande segmentaire accompagné d'épanchement pleural (avec M. A. Clerc). *Soc. de neurologie*, 6 décembre; *Revue neurologique*, 15 décembre, p. 1128.

211. Les globules blancs dans la tuberculose (avec M. Lœper). *C. R. de la Soc. de biologie*, 8 décembre.

1901

212. De l'influence du climat sur l'évolution de la tuberculose pleuro-pulmonaire expérimentale (avec MM. Lannelongue et Gaillard); *C. R. de l'Acad. des sciences*, 21 janvier, t. CXXXII, p. 114.

213. L'insuffisance glycolytique étudiée particulièrement dans les maladies aiguës (avec M. Lœper). *Arch. de médecine expériment.*, janvier, p. 127.

214. Expériences sur la perméabilité du rein sain ou malade à la caséine (avec M. L. Gaillard). *C. R. de la Soc. de biologie*, 2 février, p. 123.

215. Les globules blancs : 1° dans quelques intoxications; 2° dans l'ictère (avec M. Lœper). *C. R. de la Soc. de biologie*, 23 février, p. 217.

216. Rapports des réactions leucocytaires locale et générale dans les processus morbides (avec M. Lœper). *C. R. de la Soc. de biologie*, 23 février, p. 219.

217. Vomissements graves de la grossesse. *Semaine médicale*, 6 mars, p. 73.

218. L'injection intra-rachidienne de cocaïne dans le traitement de quelques affections douloureuses. *Soc. de neurologie*, 7 mars; *Revue neurologique*, 15 mars, p. 273.

219. Deux cas de fièvre zoster avec examen microbiologique du liquide céphalo-rachidien (avec M. Lœper). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 15 mars, p. 254.

220. Les progrès de l'exploration clinique au XIXe siècle. *Presse médicale*, 23 mars, p. 133.

221. Sur la rétention des chlorures dans les tissus au cours de certains états morbides (avec M. Lœper). *C. R. de la Soc. de biologie*, 23 mars, p. 346.

222. Sur le mécanisme régulateur de la composition du sang (avec M. Lœper). *C. R. de la Soc. de biologie*, 30 mars, p. 382.

223. Adipose douloureuse (avec M. Ch. Laubry). *Soc. de neurologie*, 18 avril. *Revue neurologique*, 30 avril, p. 419.

224. Sur l'injection intra-rachidienne de cocaïne appliquée à la thérapeutique médicale. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 19 avril, p. 351.

225. La formule leucocytaire dans quelques infections expérimentales (avec M. Lœper). *C. R. de la Soc. de biologie*, 4 mai, p. 486.

226. De l'influence de l'alimentation, de la température, du travail et des poussières sur l'évolution de la tuberculose (avec MM. Lannelongue et Gaillard). *C. R. de l'Acad. des sciences*, 6 mai, t. CXXXII, p. 1081.

227. Forme légère de l'adipose douloureuse (avec M. Ch. Laubry). *Soc. de neurologie*, 6 juin. *Revue neurologique*, 15 juin, p. 555.

228. Sur la concentration relative du sérum sanguin et des sérosités pathologiques; ses rapports avec la marche des épanchements (avec M. Lœper). *C. R. de la Soc. de biologie*, 8 juin, p. 620.

229. Sur la cryoscopie des épanchements pathologiques et ses rapports avec leur nature (avec M. Lœper). *C. R. de la Soc. de biologie*, 8 juin, p. 621.

230. Albuminurie familiale orthostatique (avec M. Lœper). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 14 juin, p. 640.

231. Variations comparatives de la composition du sang et des sérosités (avec M. Lœper). *C. R. de la Soc. de biologie*, 15 juin, p. 645.

232. Tumeur du cervelet prise pour une méningite tuberculeuse (avec M. Ch. Lauhry). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 28 juin, p. 745.

233. Variations pathologiques du pouvoir amylolytique du sérum sanguin (avec M. A. Clerc). *C. R. de la Soc. de biologie*, 29 juin, p. 708.

234. Action de la pilocarpine sur le pouvoir amylolytique du sérum sanguin (avec M. A. Clerc). *C. R. de la Soc. de biologie*, 29 juin, p. 709.

235. Paralysie totale et isolée du moteur oculaire commun par foyer de ramollissement pédonculaire (avec M. L. Lévi). *Soc. de neurologie*, 4 juill. *Revue neurologique*, 15 juill., p. 646.

236. L'injection intra-rachidienne de cocaïne en thérapeutique médicale (avec M. Ch. Laubry). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 19 juill., p. 962.

237. L'examen clinique du liquide céphalo-rachidien. *Gaz. hebdomad. de méd. et de chir.*, 21 juill., p. 685.

238. Contribution à la cryoscopie du liquide céphalo-rachidien (avec MM. Lœper et Ch. Laubry). *Arch. de médecine expériment.*, juill., p. 567.

239. De l'influence comparée du climat et de la résistance individuelle dans la tuberculose expérimentale (avec MM. Lannelongue et Gaillard). Congrès britannique de la tuberculose. *Bull. médical*, 24 juill., p. 661.

240. Le liquide céphalo-rachidien dans le zona (avec MM. Lœper et Ch. Laubry). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 26 juill., p. 985.

241. Article Apoplexie et Coma. *Traité de médecine et de thérapeutique*, dirigé par MM. Brouardel et Gilbert, t. VIII, p. 380.

242. Article Délire. *Traité de médecine et de thérapeutique*, dirigé par MM. Brouardel et Gilhert, t. VIII, p. 552.

243. Article Convulsions (avec M. L. Lévi). *Traité de médecine et de thérapeutique*, dirigé par MM. Brouardel et Gilbert, t. VIII, p. 562.

244. Article Contractures (avec M. L. Lévi). *Traité de médecine et de thérapeutique*, dirigé par MM. Brouardel et Gilbert, t. VIII, p. 570.

245. Article Tremblement. *Traité de médecine et de thérapeutique*, dirigée par MM. Brouardel et Gilbert, t. VIII, p. 583.

246. Article Vertiges. *Traité de médecine et de thérapeutique*, dirigé par MM. Brouardel et Gilbert, t. VIII, p. 602.

247. Article Céphalalgie. *Traité de médecine et de thérapeutique*, dirigé par MM. Brouardel et Gilhert, t. VIII, p. 619.

248. Article Troubles vaso-moteurs et sécrétoires (avec M. L. Lévi). *Traité de médecine et de thérapeutique*, dirigé par MM. Brouardel et Gilbert, t. VIII, p. 627.

249. Article Troubles trophiques (avec M. L. Lévi). *Traité de médecine et de thérapeutique*, dirigé par MM. Brouardel et Gilbert, t. VIII, p. 637.

250. Le mécanisme régulateur de la composition du sang. (Leçon recueillie par M. Lœper.) *Presse médicale*, 11 septembre, p. 133.

251. De l'influence des variations de température sur l'évolution de la tuberculose expérimentale (avec MM. Lannelongue et Gaillard). *C. R. de l'Acad. des sciences*, 14 octohre, t. CXXXIII, p. 377.

252. Cytoscopie d'une arthropathie tabétique (avec M. Lœper). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 18 octobre, p. 10[illegible]9.

253. Observations d'ictère émotif, *in* Ch. Picard, Ictère émotif. *Thèse* de Paris, 7 novembre, n° 22, p. 17 et 32.

254. Les ferments du sang et leur intérêt clinique (Leçon recueillie par M. A. Clerc). *Gaz. hebdomadaire de méd. et de chir.*, 17 novembre, p. 1093.

255. Herpès de la face consécutif à l'injection intra-vertébrale de cocaïne (avec M. Ch. Laubry). *Gaz. hebdomadaire de méd. et de chir.*, 28 novembre, p. 1129.

256. Hystérie à début sénile. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 29 novembre, p. 1223.

257. Le pouvoir amylolytique du sérum sanguin après ligature du pédicule rénal (avec M. A. Clerc). *C. R. de la Soc. de biologie*, 7 déc., p. 1076.

258. La solidarité des organes et son rôle en pathologie. *Gaz. hebdomadaire de méd. et de chir.*, 15 décembre, p. 1189.

1902

259. Sur la concentration moléculaire du sang après la suppression de l'élimination rénale (avec M. Lœper). *C. R. de la Soc. de biologie*, 15 mai, p. 337.

260. Passage du ferrocyanure de potassium dans l'humeur aqueuse en cas d'obstacle à l'élimination rénale (avec M. Lœper). *C. R. de la Soc. de biologie*, 15 mars, p. 338.

261. Ascite lactescente dans une cirrhose atrophique (avec M. Ch. Laubry). *Bull et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 21 mars, p. 295.

262. Méningites à pneumocoque. Résultats de la ponction lombaire (avec M. Ch. Laubry). *Gaz. hebdomad. de méd. et de chir.*, 3 avril, p. 301.

263. Ascite lactescente. Cancer du côlon et cancer secondaire du foie atteint de cirrhose alcoolique hypertrophique (avec M. Ch. Laubry). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 25 avril, p. 335.

264. Injections salines et rétention des chlorures dans certains états morbides (avec M. Ch. Laubry). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 25 avril, p. 373.

265. Recherches cliniques sur l'élimination de l'éther par les poumons (avec M. L. Lévi). *Arch. de médecine expériment.*, mai, p. 327.

266. Sulfaturie et injections salines sulfatées (avec MM. Ch. Laubry et L. Thomas). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 2 mai, p. 419.

267. Rétention des chlorures dans les néphrites (avec M. Lœper). *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 9 mai, p. 429.

268. Contribution à l'étude des phosphates urinaires dans quelques états aigus (avec MM. Ch. Laubry et L. Thomas). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 9 mai, p. 441.

269. Technique de l'épreuve du bleu de méthylène (avec M. Ch. Laubry). *Gaz. hebdomad. de méd. et de chir.*, 25 mai, p. 492.

270. Procédé simple pour la mesure approximative des épanchements pleuraux. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 30 mai, p. 519.

271. *Nouveaux procédés d'exploration.* Leçons de pathologie générale, recueillies et rédigées par MM. P. Sainton et M. Lœper. 1 vol. in-8° de 436 p. avec 91 fig. Masson et Cie.

272. Contribution à l'étude des crises chloruriques dans les maladies aiguës (avec M. Ch. Laubry). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 20 juin, p. 587.

273. Dosage approximatif des chlorures urinaires (avec M. L. Thomas). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 20 jnin, p. 596.

274. Cas d'azoturie par boulimie. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 10 octobre, p. 832.

275. Arachnodactylie. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux,* 10 octobre, p. 834.

276. Sur la recherche clinique du pouvoir lipasique du sérum (avec M. A. Clerc). *C. R. de la Soc. de biologie*, 18 octobre, p. 1144.

277. Kystes hydatiques du foie traités par l'injection d'extrait de fougère mâle, *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 7 novembre, p. 295. (Discussion.)

278. Méningite pneumococcique terminée par la guérison, avec persistance d'une légère parésie brachiale (avec M. H. Grenet). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 7 novembre, p. 926.

279. Séro-réaction dans l'infection pyocyanique chez l'homme (avec MM. Lœper et H. Grenet). *C. R. de la Soc. de biologie*, 15 novembre, p. 809.

280. Nouvelles recherches cliniques sur le pouvoir lipasique du sérum (avec M. A. Clerc). *Arch. de médecine expériment.*, novembre, p. 809.

281. Persistance de la lymphocytose arachnoïdienne et des douleurs dans un cas de zona (avec M. H. Grenet). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 5 décembre, p. 1069.

282. Sur l'état du sang après la ligature du pédicule des reins (avec M. Lœper). *C. R. de la Soc. de biologie*, 20 décembre, p. 1480.

283. Sur quelques effets des injections salines après ligature du pédicule des reins (avec M. Lœper). *C. R. de la Soc. de biologie*, 20 décembre, p. 1481.

284. Sur le diagnostic des abcès du foie à symptômes pleuraux. *Ier Congrès égyptien de médecine*. Le Caire, décembre.

1903

285. L'eau dans l'organisme après la ligature du pédicule des reins (avec M. Lœper). *Arch. de médecine expériment.*, janvier. p. 63.

286. Observations, *in* A. Linard, Cryoscopie du pus, *Thèse* de Paris, 4 mars, n° 206.

287. Absence de lymphocytose arachnoïdienne au cours de la paralysie générale (avec M. H. Grenet). *Soc. de neurologie*, 5 mars. *Revue neurologique*, 31 mars, p. 299.

288. Lymphocytose arachnoïdienne dans un cas de syphilis avec mydriase paralytique et troubles légers de la sensibilité (avec M. H. Grenet). *Soc. de neurologie*, 5 mars. *Revue neurologique*, 31 mars, p. 344.

289. Paralysie infantile et lymphocytose arachnoïdienne (avec M. H. Grenet). *Soc. de neurologie*, 5 mars. *Revue neurologique*, 31 mars, p. 345.

290. Séparation des urines dans un cas d'infarctus volumineux de l'un des reins (avec M. H. Grenet). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 27 mars, p. 342.

291. Sur l'insufflation d'air stérilisé dans les épanchements pleuraux (avec M. H. Grenet). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 17 avril, p. 430.

292. Observations de séparation intra-vésicale des urines, *in* A. Preciado y Nadal, La séparation intra-vésicale des urines dans les lésions rénales dites médicales. *Thèse* de Paris, 23 avril, n° 284.

293. Accidents pseudo-méningitiques à la suite d'une injection saline au cours d'une pneumonie (avec M. Ch. Laubry). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 3 juillet, p. 788.

294. Sur l'œdème provoqué par les injections salines chez les nourrissons athrepsiques (avec M. G. Paisseau). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 3 juillet, p. 791.

295. L'élimination comparée du bleu de méthylène et de l'iodure de potassium (avec MM. H. Grenet et L. Thomas). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 17 juillet, p. 891.

296. *Nouveaux procédés d'exploration.* Leçons de pathologie générale recueillies et rédigées par MM. P. Sainton et M. Lœper. 2e édit. revue et augmentée. 1 vol. in-8° de 547 p. avec 104 fig. Masson et Cie.

297. Rétention des chlorures et pathogénie de l'œdème. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 31 juillet, p. 980.

298. L'excrétion chlorurique et ses rapports avec la marche des pleurésies (avec MM. Ch. Laubry et H. Grenet). *Arch. génér. de médecine*, août, vol. II, p. 1926.

299. Sur la recherche de la rétention des chlorures. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 9 octobre, p. 1001.

300. Rétention locale des chlorures à la suite des injections de diverses substances (avec M. L. Gaillard). *C. R. de la Soc. de biologie*, 24 octobre, p. 1189.

301. Hémorragie méningée dans le cours d'une méningite cérébro-spinale (avec M. H. Grenet). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 30 octobre, p. 1121.

302. Chloruration et déchloruration dans l'ascite de cause cirrhotique et cardiaque (avec M. G. Paisseau). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 6 novembre, p. 1165.

303. Hyperchloruration et déchloruration. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 20 novembre, p. 1267.

304. Injection saline massive suivie de mort (avec M. G. Paisseau). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 4 décembre, p. 1362.

305. Injections sulfatées hypertoniques (avec M. H. Grenet). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 4 décembre, p. 1369.

1904

306. Rétention locale des chlorures provoquée par l'injection d'autres substances (avec M. L. Gaillard). *Arch. de médecine expériment.*, janvier, p. 40.

307. Purpura orthostatique (avec M. H. Grenet). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 29 janvier, p. 96.

308. Méningite guérie (avec M. G. Paisseau). *Tribune médicale*, 14 février, p. 103.

309. Résistance cellulaire aux solutions isotoniques de diverses substances (avec M. Lœper). *C. R. de la Soc. de biologie*, 26 mars, p. 556.

310. Altérations cellulaires produites par les grandes injections de solutions hypotoniques et hypertoniques (avec M. G. Paisseau). *C. R. de la Soc. de biologie*, 26 mars, p. 558.

311. Accidents méningés avec lymphocytose arachnoïdienne dans la fièvre typhoïde (avec M. G. Paisseau). *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 15 avril, p. 329.

312. Hémorragie méningée avec ictus suivi de paralysie de la 3e paire (avec M. G. Paisseau). *Bull et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 29 avril, p. 425.

313. A propos de l'œdéme expérimental (avec M. G. Paisseau). *C. R. de la Soc. de biologie*, 7 mai, p. 746.

314. Sur la transsudation de chlorures provoquée par l'injection d'autres substances dans les séreuses et dans les muqueuses (avec M. L. Gaillard). *C. R. de la Soc. de biologie*, 14 mai, p. 811.

315. Sur l'abolition du pouvoir lipasique du sérum par le chauffage, et sa régénération par l'addition de sérum frais (avec M. A. Clerc). *C. R. de la Soc. de biologie*, 14 mai, p. 812.

316. L'élimination comparée du bleu de méthyléne et de l'urée (avec M. G. Paisseau). *C. R. de la Soc. de Biologie*, 28 mai.

TABLE DES MATIÈRES

DEUXIÈME PARTIE

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I. — Anatomie pathologique générale.

II. — **Anatomie pathologique spéciale.**

TROISIÈME PARTIE

PATHOLOGIE SPÉCIALE

I. — **Maladies générales.**

II. — **Parasites animaux.**

X. — Affections du squelette.

Paris. — Imprimerie de la Cour d'appel, L. Maretheux, directeur, 1, rue Cassette. — 6349.